
(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE)

Un nouvel aspect de la médecine tissulaire :
LES RÉTICULOPATHIES
et le système réticulo-histiocytaire

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

le 13 Juillet 1942

PAR

Pierre CAZAL

Interne des Hôpitaux de Montpellier

Licencié ès sciences

Boursier de la Caisse Nationale de la Recherche Scientifique

Lauréat de la Faculté de Médecine

Lauréat de la Faculté des Sciences

Né le 9 Juillet 1917, à Montpellier (Hérault)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse	{	MM. PAGES, professeur, <i>Président.</i>	} <i>Assesseurs</i>
		GIRAUD, professeur, <i>Doyen.</i>	
		HARANT, agrégé.	
		BERT, agrégé.	

LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1942

Un nouvel aspect de la médecine tissulaire :
LES RÉTICULOPATHIES
et le SYSTÈME RÉTICULO-HISTIOCYTAIRE

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE)

Un nouvel aspect de la médecine tissulaire :
LES RÉTICULOPATHIES
et le système réticulo-histiocytaire

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

le 13 Juillet 1942

PAR

Pierre CAZAL

Interne des Hôpitaux de Montpellier

Licencié ès sciences

Boursier de la Caisse Nationale de la Recherche Scientifique

Lauréat de la Faculté de Médecine

Lauréat de la Faculté des Sciences

Né le 9 Juillet 1917, à Montpellier (Hérault)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. PAGES, professeur, <i>Président.</i>	} Assesseurs
		GIRAUD, professeur, <i>Doyen.</i>	
		HARANT, agrégé.	
		BERT, agrégé.	

LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1942

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires :

Anatomie
Histologie
Physiologie
Chimie biologique médicale et toxicologie.....
Physique médicale.....
Anatomie pathologique et médec. expériment.....
Microbiologie
Pathologie et thérapeutique générales.....
Thérapeutique et matière médicale.....
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....
Hygiène
Médecine légale et médecine sociale.....
Pathologie médic. et clin. propédeutique.....
Clinique médicale.....
Clinique chirurgicale.....
Clinique obstétricale.....
Clinique des maladies ment. et nerveuses.....
Clinique des malad. des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge.
Clinique de dermato-syphillographie.....
Clinique chirurg. infantile et orthopédie.....
Clinique des maladies des voies urinaires.....
Clinique gynécologique
Clinique ophtalmologique
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale.

MM.

J. DELMAS.
TURCHINI.
HEDON.
CRISTOL.
PECH.
BAUMEL.
LISBONNE.
PAGES.
JANBON.
PUECH.
CARRIEU.
VIDAL.
BOULET.
L. RIMBAUD.
GIRAUD, <i>doyen</i> .
MASSABUAU, <i>assesseur</i> .
RICHE.
P. DELMAS.
EUZIERE, <i>doyen hon.</i>
BOUDET.
MARGAROT.
ETIENNE.
JEANBRAU.
LAPEYRE.
DEJEAN.
TERRACOL.

Chargés de cours :

Anatomie
Histologie
Radiologie
Propédeutique chirurgicale.....

LAUX.
GRANEL.
LAMARQUE.
AIMES.

Professeurs honoraires

MM. TEDENAT, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, CABANNES, GALAVIELLE, VIRES, BOSC, VILLARD, GRYNFELTT.

Charges d'enseignements complémentaires

MM.	MM.
Chimie MONNIER, <i>agrégé</i> .	Clinique de la tuberculose VIDAL, <i>professeur</i> .
Microbiologie CARRERE, <i>agrégé</i> .	Pathologie chir.... MOURGUE-
Histoire nat. <i>médic</i> . HARANT, <i>agrégé</i> .	 MOLINES, <i>agr.</i>
Pharmacologie HARANT, <i>agrégé</i> .	 TRUC, <i>agrégé</i> .
Pathologie médicale BOUCOMONT, <i>agr.</i>	Chirurgie expérim. GUIBAL, <i>agrégé</i> .
..... BERT, <i>agrégé</i> .	Médecine opérat.... ROUX, <i>agrégé</i> .
Propédeutique méd. P. RIMBAUD, <i>agr.</i>	Accouchements CADERAS DE
Clinique des malad. contagieuses JANBON, <i>profess.</i>	KERLEAU, <i>agr.</i>
	Stomatologie FERRIER, <i>dr méd.</i>

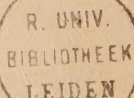
Agrégés en exercice

MM.	MM.
Médecine P. RIMBAUD.	Chirurgie MOURGUE-
..... BOUCOMONT.	 MOLINES.
..... BERT.	 GUIBAL.
..... LAFON,	 ROUX.
..... chargé d'agr.	Urologie TRUC.
Chimie MONNIER.	Accouchements CADERAS
Bactériologie CARRERE.	DE KERLEAU.
Histoire nat. <i>médic</i> . HARANT.	

Examineurs de la thèse

MM. PAGES, *professeur, président*.
GIRAUD, *professeur, doyen*.

MM. HARANT, *agrégé*.
BERT, *agrégé*.



A LA MEMOIRE DE MON PERE

AUX DEUX MAÎTRES
QUI M'ONT FAIT AIMER LA BIOLOGIE :

Monsieur le Professeur Paul PAGÈS
Professeur à la Faculté de Médecine de Montpellier
(Chaire de Pathologie générale)

Monsieur le Professeur Edouard CHATTON
Professeur à la Sorbonne (chaire de Biologie marine)
Membre de l'Institut
Directeur du Laboratoire Arago

Un nouvel aspect de la médecine tissulaire :
LES RÉTICULOPATHIES
et le **SYSTÈME RÉTICULO-HISTIOCYTAIRE**

INTRODUCTION

« Les faits sont toujours plus beaux que
la plus belle théorie. »

Claude BERNARD.

Le travail de gestation est fait. De toutes parts fleurissent les observations, les interprétations, les classifications des affections réticulo-endothéliales. La question est dans l'air, elle le sursature et ne demande qu'à se condenser autour d'un centre ionisé. Cet ouvrage n'a d'autre ambition que d'être ce centre ionisé et de condenser les molécules éparses dont le nombre croît de jour en jour.

Cette question est en effet peu connue, mais les travaux sont cependant innombrables. Le système réticulo-endothélial, à qui sa dénomination complexe donne un petit air de mystère pour le profane, est invoqué dans bien des cas où il n'a que faire, et alors explique tout, ou plutôt explique l'absence d'explication. Il devient, comme le fait remarquer Dustin, le « deus ex machina de toute la pathologie ». Rien d'étonnant alors à ce que certains auteurs s'élèvent contre cet empiètement et, par réaction, s'efforcent de discréditer cet envahissant et encombrant concept.

Porté aux nues par les uns, discrédité par les autres, le système réticulo-endothélial a fait beaucoup parler de lui, à tort ou à raison. Condenser tous les travaux qu'il a susci-

tés n'est pas un mince travail et je ne me fais aucune illusion sur la valeur de cet ouvrage qui comporte de grosses lacunes.

★★

Malgré sa difficulté, cet essai valait la peine d'être tenté. Le système réticulo-endothélial, devenu le système réticulo-histiocytaire, possède en effet une place toute particulière dans l'organisme. Comme le sang et le tissu conjonctif, il est ubiquitaire, il se trouve dans tous les organes. Il pénètre même plus loin en eux puisqu'on le retrouve dans des territoires interdits aux autres tissus mésodermiques, la substance nerveuse par exemple. A cette propriété d'ubiquité, il ajoute celle d'une activité intense : il est au contact intime des divers tissus différenciés, des parenchymes, et assure les échanges entre eux et le sang. Enfin, pour tout dire, c'est un tissu embryonnaire, ou plutôt le tissu embryonnaire de l'organisme, la masse de cellules indifférenciées, non plus totipotentes comme aux premiers temps de l'ontogénèse, mais encore multipotentes. Selon l'expression de Coutière « il est vraiment le maître du jeu, la vie elle-même, conçue sous son aspect le plus pragmatique de nutrition, de reproduction, d'irritabilité ». En un mot il représente un des systèmes intégrateurs de l'organisme.

Mais l'intérêt du système réticulo-histiocytaire à l'état physiologique est largement dépassé par celui de ses affections. Les réticulopathies, en effet, représentent un des chapitres les plus étonnants de la pathologie. Leurs manifestations dépassent tout ce qui peut être imaginé et, plus on avance dans leur étude, plus l'admiration augmente.

Que faut-il entendre par réticulopathie ? S'agit-il d'un de ces néologismes qui, sous des apparences pleines de promesses, ne cache qu'une notion bien connue ? S'agit-il au contraire de faits nouveaux ? On peut répondre affirmativement à ces deux questions.

En effet, on connaît depuis bien longtemps des affec-

tions qui avaient une place nosologique bien définie, et qui, actuellement, relèvent des réticulopathies. Le type en est la maladie de Hodgkin, considérée comme une maladie du sang ou de l'appareil lymphatique; de même le mycosis fongoïde, rangé dans les maladies de la peau, certaines réticulo-fibroses, comprises dans les maladies du foie. Une énumération complète serait trop longue. Leur classement sous la rubrique de réticulopathie ne change rien à leur description, mais les éclaire d'un jour nouveau. La création de ce nouveau cadre est même utile pour les cadres anciens : ils se trouvent libérés d'affections qui y détonaient.

Mais l'individualisation du groupe des maladies réticulo-endothéliales, des réticulopathies, a été rendue surtout nécessaire par l'apparition de maladies nouvelles, dont les auteurs ont reconnu de suite la position nosologique. Elles sont au nombre de deux : la première, généralisée d'abord à partir de sa localisation cutanée et placée à côté de la granulomatose maligne, est la maladie de Besnier-Boeck Schaumann. La seconde et dernière venue a été d'abord nommée simplement « réticulose », puis « réticulose histiocytaire »; en la rapprochant des « réticuloses monocytaires » j'en ferai la réticulose histiomonocytaire.

Voilà donc en quoi consistent les réticulopathies : un noyau d'affections récemment individualisées, autour duquel s'en sont groupées d'autres qui étaient déjà bien connues.

**

Encore un ouvrage sur le système réticulo-endothélial ! va-t-on dire en abordant celui-ci. En effet, un de plus après tant d'autres qui ont été écrits depuis les travaux initiaux d'Aschoff, et qui n'aura surtout que le mérite d'avoir été conçu avec un peu plus de recul, puisque son élaboration date de 1940. C'est déjà d'ailleurs un point important pour un sujet qui évolue aussi rapidement.

Outre l'énorme bibliographie fragmentaire qui a trait à ce sujet, il existe quelques aperçus d'ensemble que l'on peut consulter fructueusement. Je veux parler, parmi les travaux écrits en langue française, de ceux d'Oberling (1924), de Verne (1928), de Rouslacroix (1931), de Du Bois (1934), et de Midy (1936). Et en voici encore un. L'on pourrait penser que la quantité d'encre ainsi déversée a une importance disproportionnée au sujet lui-même.

Il n'en est rien. Les ouvrages cités précédemment constituent de bonnes, d'excellentes mises au point sur le système réticulo-histiocytaire à l'état normal, son histologie, sa physiologie, mais aucun d'eux n'en envisage, sauf quelques mentions rapides, la pathologie. Un seul travail a paru sur ce sujet, celui de Pittaluga (1934) « Las enfermedades del sistema reticulo-endothelial ». Malheureusement cet excellent ouvrage est écrit en espagnol et date de 1934. Or, depuis cette date, nos connaissances ont bien évolué.

Il convient de citer aussi à cette place la tentative plus récente de Poumailloux (1938), dans l'Encyclopédie médico-chirurgicale. Mais du fait de la limitation de la place, elle n'a pu prendre l'extension désirable.

Ainsi les réticulopathies apparaissent comme beaucoup moins connues que le système réticulo-histiocytaire lui-même. Un aperçu d'ensemble s'imposait.

**

Bien que cet ouvrage ait surtout comme but d'étudier les réticulopathies, et bien que l'histophysiologie du système réticulo-histiocytaire soit actuellement assez bien connue, il m'a paru nécessaire de consacrer quelques pages à un *rappel histophysiologique*. Il est d'ailleurs naturel, chaque fois que l'on étudie un organe, d'examiner ses principales fonctions et de jeter un coup d'œil sur sa structure. Ici plus qu'ailleurs, ce rappel est utile. La structure des éléments réticulo-histiocytaires n'est pas d'ordre anatomique, mais histologique. Elle saute moins aux yeux. Certaines

confusions sont fréquentes, favorisées parfois par les termes : de nombreux auteurs, abusés par la dénomination de « système réticulo-endothélial », rangent dans ce dernier les endothéliums. Une mise au point histologique s'impose donc, pour bien définir le sujet qui sera étudié. Il existe de même une grande confusion dans les fonctions que l'on doit attribuer à ce système; quelques précisions seront, là aussi, utiles.

La première partie de cette étude sera donc consacrée à ce rappel histophysiologique. Cinq chapitres seront nécessaires. Le premier servira à la fois d'introduction, d'histoire et de définition sommaire. Le second essaiera de délimiter parmi les divers éléments mésenchymateux ceux qui reviennent au système réticulo-histiocytaire, au tissu conjonctif, aux vaisseaux ou au sang. Quelques données physiologiques seront rappelées au chapitre III. Le quatrième chapitre sera consacré à l'étude des spécialisations structurales et fonctionnelles selon le territoire réticulo-histiocytaire considéré. Enfin quelques moyens d'exploration feront l'objet du cinquième chapitre.

Le système réticulo-histiocytaire étant répandu dans tout l'organisme, son domaine pathologique est à la fois très vaste et très diffus. A part quelques affections nettement autonomes, la pathologie réticulo-histiocytaire se confond dans la majorité des cas avec la pathologie des autres systèmes ou organes. D'autre part, ce système étant placé dans les bas-fonds de la vie végétative, sans « fenêtre » ouverte sur l'extérieur, ses troubles ne se manifestent pas par des symptômes caractéristiques, mais par une symptomatologie d'emprunt. Les *caractères généraux des réticulopathies* sont donc extrêmement complexes, et cela aussi bien pour les caractères cliniques que pour les caractères histologiques. La deuxième partie leur sera consacrée et comprendra d'abord une étude séméiologique générale, clinique (chap. I) et histologique (chap. II), puis une étude des réactions des divers territoires (chap. III).

La troisième partie, de beaucoup la plus importante,

comprendra le sujet proprement dit de cet ouvrage, c'est-à-dire l'étude des divers types anatomo-cliniques des *réticulopathies*. C'est elle que je considère comme la partie fondamentale.

Ne pouvant développer également, faute de place, et aussi pour éviter de tomber dans des lieux communs, ces divers types, cette troisième partie comprendra des chapitres très inégaux. En ce qui concerne les affections déjà bien connues, je me bornerai à indiquer les caractères qui en font des *réticulopathies*. Par contre, je développerai davantage les quelques faits nouveaux ou conceptions nouvelles qu'apporte ce travail, c'est-à-dire :

- une classification générale, physiopathologique, des *réticulopathies*;
- la description de deux nouvelles entités morbides, la *réticulose histiomonocytaire* (formes pures ou associées) et la *réticulose amyloïdique*.

Enfin dans la quatrième partie, seront rassemblés quelques chapitres, en apparence hétéroclites, mais relevant tous d'un essai de *synthèse physiopathologique*. Le premier tentera d'apporter une conception d'ensemble du système *réticulo-histiocytaire* et de ses fonctions à l'état normal. Le second élargira son rôle, en dehors de ses actions directes, à la physiologie, la pathologie et la thérapeutique. Le troisième essaiera de mettre en évidence ses actions en biologie comparée, chez les animaux autres que l'homme. Enfin le quatrième, le cinquième et le sixième chapitres auront trait plus spécialement à l'étude générale des *réticulopathies*, de leur étiologie, de leur place nosologique, et de leur traitement.



De nombreuses difficultés se présentaient à la réalisation de ce travail. Je ne peux mieux faire que de remercier à cette place tous ceux qui ont facilité ma tâche et m'ont prodigué leurs encouragements.

Un large travail de laboratoire était à faire. M. le professeur Pagès, qui m'a depuis longtemps accueilli dans le sien, ne m'a épargné ni le matériel qui était nécessaire, ni ses conseils, ni surtout, ce qui lui est plus précieux, son temps. Il a remplacé l'expérimentation que je n'ai pu pousser à fond, vu la difficulté des temps et surtout le manque d'animaux de laboratoire, en mettant à ma disposition sa belle collection de tuberculose expérimentale. Enfin, j'ai pu trouver aussi bien dans son enseignement magistral de pathologie générale que dans des conversations de laboratoire, la « doctrine » nécessaire pour donner une unité à cet ouvrage. Pour tout cela, je ne pourrai jamais lui montrer assez ma gratitude.

Les réticulopathies sont des affections relativement rares. Il m'était cependant nécessaire d'en étudier quelques cas à fond. Je ne pouvais songer à me cantonner dans un service hospitalier en attendant que « les cailles tombent toutes rôties ». Une large prospection s'imposait. Aussi je puis dire que presque tous les services des Hospices de Montpellier ont contribué, peu ou prou, à l'élaboration de ce travail. Mes remerciements vont donc à tous les chefs de service.

Cependant je voudrais les adresser plus particulièrement à deux maîtres. D'abord à M. le Professeur G. Boudet dans le service de qui j'ai trouvé, outre un accueil bienveillant, quelques observations qui m'étaient nécessaires ; on connaît, en effet, la richesse réactionnelle du système réticulo-histiocytaire des enfants. En ce qui concerne la réticulose histiomonocytaire, mon travail de prospection a été largement facilité par l'intérêt que lui a porté M. le professeur M. Janbon. J'ai trouvé près de lui la stimulation nécessaire pour la recherche de cas aussi rares. Il m'a procuré ma première observation de réticulose histiomonocytaire qui, outre son intérêt intrinsèque, m'a permis de mieux connaître cette affection et de déceler mes autres cas.

Mais des recherches sur le système réticulo-histiocytaire et surtout sur ses maladies, doivent mettre en jeu des com-

pétences, en diverses branches, que j'étais loin de posséder. En ce qui concerne l'histologie générale, M. le professeur J. Turchini a bien voulu me prodiguer ses conseils, ainsi que Mlle le docteur M. Labraque-Bordenave pour l'hématologie et que M. le docteur H.-L. Guibert pour l'anatomie pathologique. Qu'ils me permettent de leur adresser tous mes remerciements.

Enfin, la partie technique de ce travail a nécessité encore diverses collaborations, non moins utiles. Avec une patience inlassable, recommençant souvent trois ou quatre fois un ouvrage presque terminé, ma femme a réalisé la plupart des dessins qui illustrent ces pages, et même bien d'autres que je n'ai pu faire reproduire. On lui saura gré de cette illustration, à la fois artistique et exacte, qui facilite beaucoup la lecture de certains chapitres ardu. Les microphotographies sont dues à M. Herbaut, préparateur de la chaire d'anatomie pathologique, dont le talent serait prouvé, s'il était besoin, par leur clarté et leur netteté. Enfin, la plupart des préparations histologiques qui ont servi de base à cette illustration ont été réalisées par M. Roure, préparateur de la chaire de pathologie générale.

Ce travail n'existe que par tous ceux qui lui ont apporté leur collaboration ou qui l'ont facilité. Qu'ils soient tous assurés de ma profonde gratitude.

PREMIÈRE PARTIE

LE MÉSENCHYME ACTIF, ENTITÉ
ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

CHAPITRE I

ETUDE HISTORIQUE. — LA NOTION DE SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL D'APRES ASCHOFF. — SES MODIFICATIONS ULTERIEURES.

Il peut paraître au premier abord fastidieux de reprendre l'histoire de cette question qui a déjà été tracé dans de nombreuses études d'ensemble (Oberling, Verne, Rouslacroix, Du Bois, Midy). A l'heure actuelle, il n'y a que peu de faits à ajouter à ce sujet. Et cela d'autant plus que, depuis quelques années (1935-1936 environ), les chercheurs s'orientent davantage vers l'étude pathologique, celle des réticulo-endothélioses ou des réticuloses et délaissent les aspects histologiques et physiologiques du système réticulo-endothélial. Cependant le sujet est encore loin d'être épuisé, mais il en est comme de bien d'autres : pour avoir trop fait parler de lui pendant une certaine période, il est actuellement presque tombé dans l'oubli. D'ailleurs, ici comme en ce qui concerne toutes les notions nouvelles, cette « pause » est nécessaire pour mesurer le chemin parcouru, infirmer ou confirmer les critiques, voir les lacunes, les combler si possible, réfréner les exagérations, et séparer le bon grain de l'ivraie.

Ce rappel historique sera bref. Il convient surtout de montrer comment une conception, assez restreinte au début, s'est peu à peu amplifiée et déformée, et cela moins du fait d'exagérations que de certaines interprétations erronées des termes. Les mots sont souvent traîtres. Je n'en veux qu'un exemple : Aschoff comprenait primitivement le système réticulo-endothélial comme l'ensemble des « ré-

ticulo-endothéliums » de l'organisme (endothéliums à structure réticulaire désignés aussi sous le terme de « réticulums »). Cependant la désignation ne s'avéra pas heureuse puisque, se basant sur elle, certains auteurs englobèrent à tort sous ce terme l'ensemble des « réticulums » et des « endothéliums ». La conception est évidemment beaucoup plus vaste et prête à beaucoup plus de critiques que celle d'Aschoff (1).

L'évolution de ce concept s'est faite en quatre périodes, marquant d'abord un élargissement, puis une réduction. Le tableau I les schématise.

Les voici d'ailleurs rapidement exposés :

1° *La conception primitive d'Aschoff : l'appareil métabolique réticulo-endothélial* (« *Retikulo-endotheliales Stoffwechsel-apparat* ») (1913).

C'est en 1913 qu'Aschoff, pour la première fois, dans un essai de synthèse, groupe sous le vocable de « *retikulo-endotheliales Stoffwechselapparat* » un ensemble d'éléments ayant pour caractéristique commune leur affinité pour des substances colorantes endogènes ou exogènes. Ce caractère de « coloration vitale » avait déjà été mis en évidence par de nombreux auteurs, au moyen d'injections d'encre de Chine, de carmin lithiné, de bleu trypan et autres (Virchow 1869, Ribbert 1904, Bouffard 1906, Goldmann 1909-1912). Cette coloration vitale se produisait dans divers éléments dont la plupart avaient déjà été décrits : cellules réticulaires de la rate et des ganglions lymphatiques, certaines cellules endothéliales (du foie : cellules de Kupffer, de la médullo-surrénale, des sinus des ganglions et de la rate), clasmatoctes de Ranvier, certains macrophages de Metchnikoff, polyblastes de Maximow. Ces éléments avaient d'ailleurs déjà été, pour la plupart, groupés par Goldmann

(1) Il serait superflu ici de relever toutes les erreurs qui ont été écrites à ce sujet, toutes les phrases qui opposent schématiquement « la partie réticulaire et la partie endothéliale » du système réticulo-endothélial, et qui dépassent évidemment de beaucoup la pensée d'Aschoff. Ces erreurs sont nécessairement nombreuses. Elles sont une raison pour modifier le terme.

(1909-1912) sous les termes de « *Pyrrholzellen* » (cellules pyrrholiques) et de « *histiogene Wanderzellen* » (cellules migratrices histiogènes).

Ainsi donc, Aschoff, dans sa conception primitive, réunit les éléments suivants :

Cellules réticulaires : de la pulpe splénique, des follicules lymphatiques, de la médullaire des ganglions et du tissu lymphatique en général.

Réticulo-endothéliums : des sinus ganglionnaires et spléniques, des capillaires hépatiques, des capillaires de la moelle osseuse, des surrénales et de l'hypophyse.

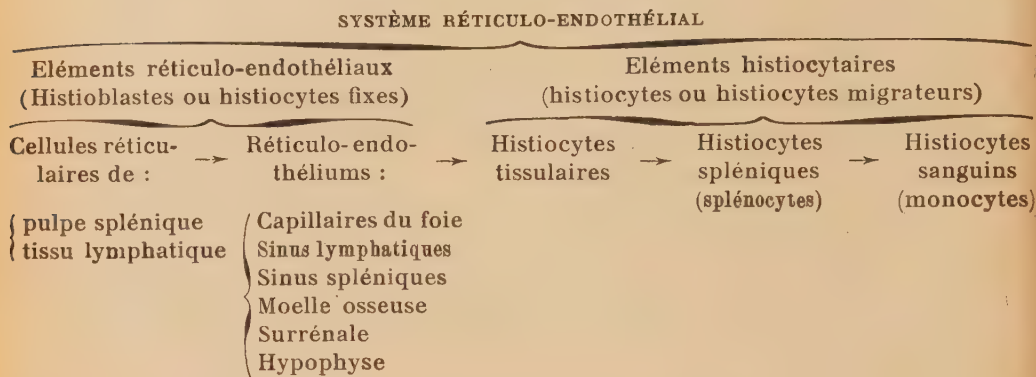
Il modifiera d'ailleurs rapidement cette première conception.

2° *Le « système réticulo-endothélial » d'Aschoff et Kiyono.*

Tandis que se précisaient les notions précédentes, des recherches, ayant apparemment un but différent, individualisèrent parmi les éléments figurés du sang une cellule autonome, le « monocyte » (travaux de Schilling, 1912).

Les leucocytes furent alors divisés en trois groupes (triadisme leucocytaire) : granulocytes, lymphocytes et monocytes, ces derniers comprenant les anciennes « formes intermédiaires ». Si l'origine des granulocytes et des lymphocytes était bien précisée, il n'en était pas de même pour celle des monocytes. Ce fut seulement entre 1914 et 1919 que Kiyono les rattacha aux histiocytes tissulaires. Pour lui, les monocytes n'étaient que des histiocytes sanguins (« *histiocyten Blutzellen* »). En outre, Kiyono rattache tous les histiocytes aux éléments réticulo-endothéliaux fixes qu'il nomme « *histioblastes* ». Il ajoute ainsi à l'« appareil métabolique réticulo-endothélial » d'Aschoff le groupe des éléments histio-monocytaires. C'est ce vaste ensemble qu'il nomme « *histiocytaire Stoffwechselapparat* » (appareil métabolique histiocytaire). Aschoff le transforme en « *retikulo-endotheliales System* » dont il fait une vaste étude d'ensemble en 1924.

Le schéma suivant, emprunté à Aschoff, montre la composition de ce système :



3° Les amplifications et les déformations.

A l'ensemble précédent, système bien défini, « clos » pour ainsi dire, tel que le concevait Aschoff, de nombreuses additions ont été faites par la suite.

C'est ainsi que Lubarsch (1921) et ensuite Kiyono rangeaient dans ce système les cellules interstitielles de l'épididyme, les cellules réticulaires thymiques, certaines cellules péri-vasculaires rénales, et enfin certaines cellules réticulaires pancréatiques (cellules dites de Lubarsch, qui seraient homologues des cellules de Kupffer du foie). Rio-Hortega, puis Gozzano, ajoutent les éléments de la microglie, récemment individualisée. Enfin, Sabin, Doan et Cunningham (1925), suivis par Policard (1926) attribuèrent au revêtement des alvéoles pulmonaires une fonction réticulo-endothéliale. Tous ces travaux seront discutés à propos de l'étude des éléments réticulo-endothéliaux de chaque organe. Somme toute, il ne s'agit là que d'additions secondaires, ne modifiant en rien la conception d'Aschoff dans ses traits fondamentaux.

Il en est tout autrement de modifications apportées à cette conception, en ce qui concerne les rapports avec le tissu conjonctif. Ce sont Bruni (1926) et von Möllendorff (1926) qui inaugurèrent cette voie par une généralisation

de la notion de système réticulo-endothélial à tous les éléments fixes du tissu conjonctif. C'est là le « *bindegewebe Stoffwechselapparat* » (appareil métabolique conjonctif) de Von Möllendorf comprenant, outre les réticulums, réticulo-endothéliums et histiocytes, tous les fibrocytes et tous les endothéliums vasculaires.

Bien que cette généralisation parût outrancière, elle avait le mérite de poser le problème des relations entre le système réticulo-endothélial et le conjonctif. Il est indéniable que ces deux ensembles ne sont que deux aspects d'un tout plus vaste. Dès lors, le système réticulo-endothélial n'apparut point comme un système rigide, bien limité, « clos », mais comme un ensemble mouvant, s'interpénétrant d'une façon intime avec le conjonctif. De nombreux auteurs se rangèrent à cette opinion, surtout en France, bien que leurs manières de voir diffèrent dans le détail. De nouveaux termes furent créés, plus ou moins heureux, pour éliminer cette notion de « système » et pour mieux marquer les rapports avec le conjonctif. Ce furent l'« *appareil métabolique mésenchymateux* » ou « *appareil mésenchymal restant régulateur* » de Laguesse (1927), le « *mésenchyme actif* » de Siegmund (1923) et de Jaffé (1929), enfin le « *conjonctif histiocyttaire* » de Midy (1936). De tous ces termes, celui de « *mésenchyme actif* » paraît le mieux convenir, marquant essentiellement ce qui distingue le système d'Aschoff du conjonctif simple, son activité. Le terme de « *conjonctif histiocyttaire* » ne montre qu'un des deux aspects (l'ancien système histiocyttaire de Kiyono), celui de système réticulo-endothélial n'indiquant que le second. Malgré ce, le vocable d'Aschoff a prévalu, consacré par l'usage et plus commode pour forger des termes nouveaux (celui de « *réticulo-endothéliose* » par exemple).

4° *Le retour au point de départ : Système réothélial d'Ogata.*

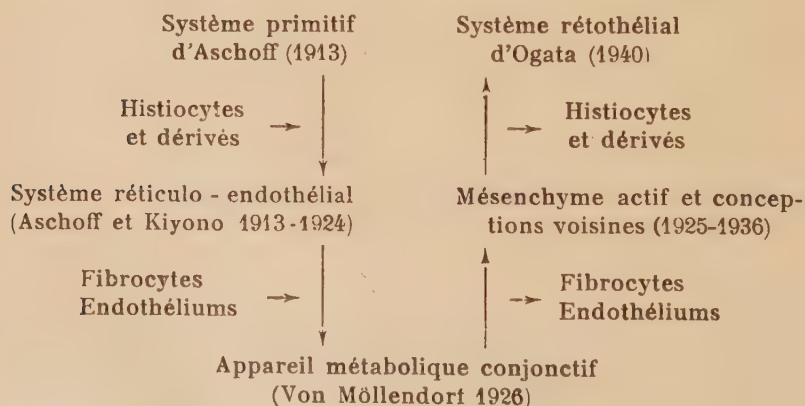
Dans un article récent (1940) sur la systématisation des tissus hématopoïétique, Ogata revient sur la notion de système réticulo-endothélial, en apportant quelques heureux

ses modifications de vocabulaire, qui évitent de nombreuses confusions. Il reprend le terme proposé par Roessle de « *rétothélium* » pour désigner l'ensemble des cellules fixes du système réticulo-endothélial qui devient alors le « *système rétothélial* ». Ce système comprend les *rétothéliums simples* (synonymes de réticulums) et les *rétothéliums endothéliaux* ou *endothélioïdes* (synonymes d'endothéliums embryonnaires et de réticulo-endothéliums). Cette définition met mieux en évidence le fait que ces derniers éléments ne sont qu'une simple modification des cellules réticulaires résultant de leur position riveraine par rapport au torrent circulatoire.

Le système rétothélial d'Ogata dont l'individualisation est basée sur des considérations qui trouveront mieux leur place au chapitre suivant, ne comprend pas le groupe des histio-monocytes, bien que ceux-ci puissent en dériver. Il ne comprend pas non plus les endothéliums des surrénales et de l'hypophyse. En somme, il est plus réduit que le système primitif d'Aschoff.

★★

Si l'on jette maintenant un coup d'œil sur ce bref exposé historique, on s'aperçoit que le système d'Aschoff a subi d'abord, dans une première période, une amplification énorme, pour revenir ensuite à ses dimensions primitives. Le schéma suivant résume cette évolution.



La discussion de ces diverses conceptions se fera dans le chapitre suivant, consacré à situer le système réticulo-endothélial dans le groupe des tissus d'origine mésenchymateuse.

Terminons cet exposé sommaire par une petite précision terminologique. Du fait des imperfections du terme créé par Aschoff, et des malentendus qu'il soulève, je ne l'emploierai pas ici. Le terme de « *système réticulo-histiocytaire* » utilisé par l'école italienne (Ferrata et ses élèves) paraît beaucoup plus logique. Je me servirai ici, pour désigner le système réticulo-endothélial au sens d'Aschoff, des deux termes équivalents de SYSTÈME RÉTICULO-HISTIOCYTAIRE (S.R.H.) et de MÉSENCHYME ACTIF, le second mettant mieux en valeur ses caractères physiologiques, le premier ses caractères anatomiques.

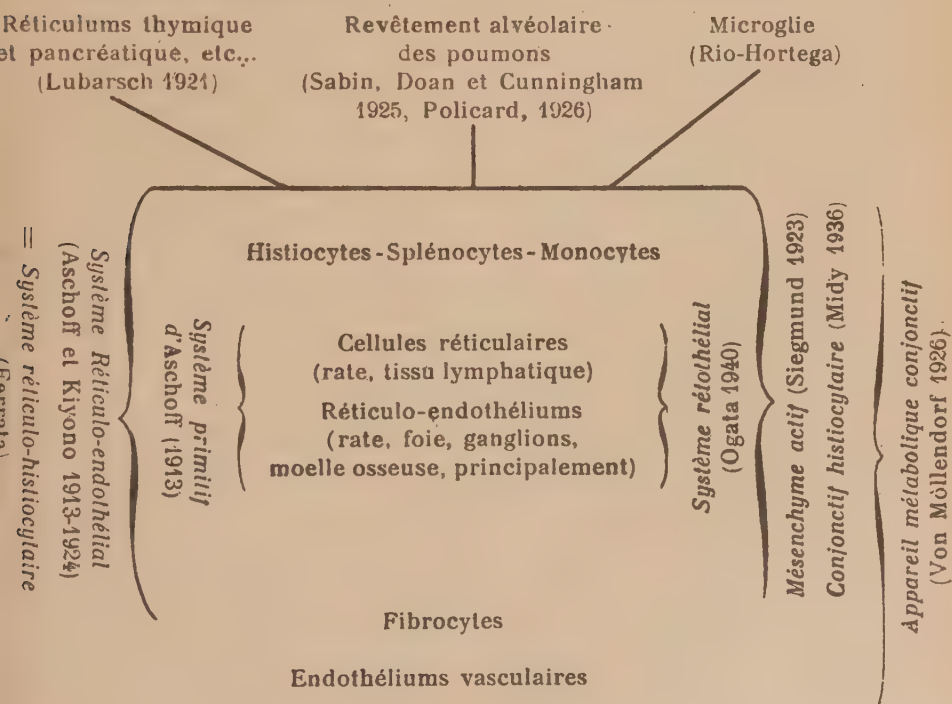


TABLEAU I

Les diverses conceptions du système réticulo-endothélial

BIBLIOGRAPHIE (1)

1. ACHARD (C.). — Le système lacunaire. In *Traité de physiologie* de Roger et Binet (7, 226-280).
2. ANITSCHKOW (N.). — Le S. R. E. Edition d'Etat, Léninegrad, 1930.
3. ASCHOFF (L.). — Ueber die lipoid Infiltrationen in den Kupfferschen-Sternzellen und in den Retikulumzellen der Milz... *Ber. d. Naturf. Ges. Freiburg*, **20**, 1913.
4. — Das R. E. S. und seine Beziehungen zur Gallenfarbstoffbildung. *Münch. Med. Woch.*, 655 et 1352, 1922.
5. — Das R. E. S. *Ergebn. d. inn. Med.*, **26**, 1, 1924.
- 6.* — Morphologie des R. E. S. In: *Handbuch der Krankheiten des Blutes und der Blutbildenden Organe*, de Schittenhelm. Berlin, J. Springer, 1925 (2, 473-491).
7. BOUFFARD. — Injection des couleurs de benzidine aux animaux normaux, étude expérimentale et histologique. *Ann. Inst. Pasteur*, **20**, 539, 1906.
8. BRUNI (A.C.). — Tessuto connettivo e S. R. E. *Atti Soc. Lomb. Sc. Méd.*, **15**, 251-258, 1926.
- 9.* DU BOIS (A.-H.). — Physiologie et physiopathologie du S.R.E. Masson, 1934.
10. GOLDMANN. — Die äussere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der vitalen Färbung. *Brun's Beiträg. zur klin. Chir.*, **64**. 192, 1909 et *Verhandl. d. dtsh. path. Gesellsch.* 14^e Tagung 138. 1910.
- 10 bis — On a new method of examining normal and diseased tissues by means of intra-vital staining. *Proceed. of the royal Soc. Biol.* **85**. 146. 1912.
11. JAFFÉ (R.H.). — Conception et signification du S.R.E. *Deutsch. Med. Woch.*, 8 février 1929.
12. KİYONO (K.). — Zur Frage der histiocytären Blutzellen. *Folia Haemat.* **18**. 149. 1914.
- 12 bis KİYONO (K.) et NAKANON (T.). — Weitere Untersuchungen über die histiocytären Zellen. *Acta Scholae med. univ. Kioto*, **3**. 1919.
13. LAGUESSE (E.). — S.R.E. et histiocytes. *Echo. Med. Nord*, 1927.
14. LUBARSCH (O.). — Zur Kenntnis des Makrophagensystems. *Verhandl. d. deutsh. path. Gesellsch.* 18^e Tagung, 63. 1921.
15. MALLORY (F.B.). — A histological study of typhoid fever. *J. of exp. Med.* **36**. 1898.

(1) Les astérisques indiquent les travaux fondamentaux. Ils ne seront pas cités à nouveau.

16. MAXIMOW (A.). — Der Lymphocyte als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfoetalen Leben der Säugetiere. *Folia Haemat.* **8.** 125. 1909.
17. METCHNIKOFF (E.). — L'immunité dans les maladies infectieuses. Paris, 1901.
- 18.* MIDY (R.-M.). — Le conjonctif histiocyttaire (S.R.E.). Masson, 1936.
19. — Généralités sur l'histologie normale du S.R.E. *Nutrition* **8.** 11-20. 138.
20. MÖLLENDORF (W. von). — Die Stellung des lockeren Bindegewebes zum R.E.S. *Klin. Woch.* **5.** 340. 1926.
21. MORAIS (E.). — Estudo sobre o S.R.E. Porto 1935.
22. OBERLING (Ch.). — Le S.R.E. *Ann. Anat. path.* **1.** 87-105. 1924.
- 23.* OGATA (T.). — Ueber die Systemeinteilung der hämatopoietischen Gewebe. *Japan. J. of med. Sc. V. Pathol.* **5.** 1-12. 1940.
- 24.* PITTALUGA (G.). — Las enfermedades del S.R.E. Madrid, 1934.
25. — Les fonctions et les maladies du S.R.E. *Bruxelles méd.* **18.** 330. 1938.
26. POUMAILLOUX (M.). — Le S.R.E. *Semaine des Hôp. Paris* **17.** 311, 1941.
27. RANVIER (L.). — Des clasmatoctes. *Arch. anat. microscop.* **3.** 122. 1900.
28. RIBBERT (H.). — Die Abscheidung intravenös injizierten Carmins in den Geweben. *Zeitsch. f. allg. Physiol.* **4.** 201. 1904.
- 29.*ROUSLACROIX (A.). — Nouvelle vue d'ensemble sur le S.R.E. Paris. Vigot, 1931.
30. SIEGMUND (H.). — Untersuchungen über Immunität und Entzündung (Ein Beitrag zur Pathologie des R.E.-Apparates). *Verhandl. d. dtsh. path. Gesellsch.* 19^e Tagung, 114, 1923.
31. — Retikulo-endothel und aktives Mesenchym. *Beitr. Z. Med. Klin.* **23.** 1. 1927.
32. VERNE (J.). — Le S.R.E. d'après Aschoff. Paris, Chabine, 1928.

CHAPITRE II

LE MESENCHYME ACTIF DANS SES RELATIONS AVEC LE CONJONCTIF ET LE SANG

1. *Relations avec le conjonctif : cellules autochtones, cellules immigrées.*
2. *Relations avec les systèmes vasculaires : réticulums et réticulo-endothéliums, vaisseaux (endothéliums et périthéliums).*
3. *Relations avec le sang et les tissus hémopoïétiques : tissu lymphoïde, tissu myéloïde, rétothéliums et tissus hémopoïétiques, plaquettes et mégacaryocytes, monocytes.*
4. *Position générale du mésenchyme actif parmi les éléments mésenchymateux.*

L'exposé historique du chapitre précédent montre surtout que les diverses conceptions proposées diffèrent principalement entre elles par un empiètement plus ou moins grand du système réticulo-histiocytaire sur le conjonctif. Dans ce chapitre j'essayerai de mieux définir les positions réciproques de ces deux ensembles, ainsi que celles d'un troisième, étroitement apparenté : sang et tissu hémopoïétiques.

Si l'on s'en réfère aux embryologistes (voir par exemple l'ouvrage récent de Celestino da Costa), le mésoblaste, ou feuillet intermédiaire de l'embryon, groupe deux ordres de tissus, ceux qui gardent leur cohérence primitive et se présentent sous forme épithéliale, les mésothéliums, et ceux qui sont formés primitivement d'éléments isolés, non cohérents, le mésenchyme. Le premier groupe donnera ultérieurement le revêtement des cavités séreuses et ses dépen-

dances (ébauches génitales, ébauches cortico-surrénales, organes excréteurs). Le second formera le tissu conjonctif, ses dérivés (muscles, cartilages, os) et les cellules angio-blastiques (endothéliums vasculaires, tissus hémopoïétiques, système réticulo-histiocytaire). Seul le mésenchyme nous intéressera ici.

Cet amas de cellules s'accumulant peu à peu dans ce qui reste de la cavité blastuléenne, amas vraiment énorme, puisqu'il arrive à contenir à lui seul les trois quarts environ du corps, est doué d'une très grande potentialité. Ses éléments s'infiltrant dans toutes les parties de l'organisme, dont ils forment en quelque sorte le tissu fondamental. Si l'on ne tient pas compte de formations spécialisées telles que muscles, os et cartilages, différenciations en quelque sorte accessoires, ce mésenchyme forme à lui seul chez l'embryon un ensemble coordinateur, intégrateur pourrait-on dire, réalisant ainsi l'unité de l'être vivant. C'est en relation avec son métabolisme que pourront se produire les métabolismes particuliers de chaque organe. Il ne s'agit pas seulement d'un tissu de soutien, mais d'un tissu vraiment fondamental, tant pour la structure que pour le fonctionnement de l'organisme.

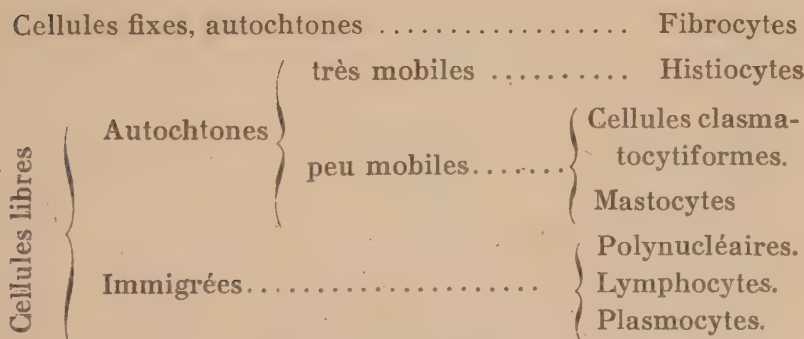
Les actions métaboliques fondamentales ne sont possibles que par l'existence, entre les mailles du réseau mésenchymateux, de différents liquides représentant le *milieu intérieur*. Selon la structure plus ou moins serrée de ces mailles, chaque humeur est contenue dans un système plus ou moins clos. Ce sont le *système lacunaire* d'Achard contenant le liquide interstitiel (dont une variété particulière est le liquide céphalo-rachidien), le *système rétothélial* (au sens de Ogata) et le *système vasculaire*, ces deux derniers contenant soit de la lymphe, soit du sang.

Le mésenchyme actif, tel qu'il est compris dans les théories actuelles (qu'on le désigne ainsi ou sous les termes de système réticulo-endothélial ou de conjonctif histiocyttaire) est en relations directes avec les autres composantes de cet ensemble mésenchymateux comprenant conjonctif,

vaisseaux et sang. Ce sont ces relations qui vont être envisagées tour à tour. Au cours de cette étude je m'efforcerai de préciser chaque fois la limite exacte du mésenchyme actif.

1. RELATIONS AVEC LE CONJONCTIF

Le tissu conjonctif est formé d'éléments cellulaires divers et d'une substance intercellulaire hyaline, contenant elle-même des fibres qui forment une trame plus ou moins lâche (fibres collagènes et fibres élastiques). Seuls nous intéressent les éléments cellulaires. Ceux-ci, d'après les conceptions classiques, peuvent être fixes ou libres, peuvent se former sur place (éléments autochtones), ou provenir de liquides divers tels que la lymphe et le sang (éléments dits immigrés). Le schéma suivant montre cet ensemble d'éléments :



Ils seront envisagés successivement.

**

Parmi les cellules autochtones, ce sont les éléments fixes, les **FIBROCYTES** (et les fibrocytes jeunes ou fibroblastes) qui forment la véritable charpente conjonctive. Leur rôle est avant tout un rôle de soutien. Ces éléments ont un noyau arrondi ou ovoïde, des mitochondries granulaires, un pro-

toplasme étoilé avec des prolongements fins et fragiles, pouvant s'anastomoser avec ceux des cellules voisines. Les fibrocytes ont des potentialités évolutives diverses : non seulement ils peuvent se transformer en des éléments fixes de certains tissus conjonctifs particuliers (tissu muqueux, tissu adipeux), mais aussi ils peuvent se libérer et devenir des histiocytes mobiles. Ils n'ont pas la propriété de fixer les colorants vitaux (1) et ne peuvent donc pas faire partie du système réticulo-endothélial au sens d'Aschoff. Cependant, à cause de leur transformation possible en histiocytes, von Möllendorf les fait rentrer dans son vaste « appareil métabolique conjonctif », généralisation du système d'Aschoff.

A l'opposé des fibrocytes, les HISTIOCYTES, d'origine encore autochtone, sont des éléments libres et très mobiles. Quoiqu'assez abondants dans le tissu conjonctif lâche, ils le sont beaucoup moins que les fibrocytes. Ce sont des phagocytes puissants qui fixent et accumulent dans leur cytoplasme des éléments étrangers. En plus de leur fonction macrophagique, *ils peuvent fixer les colorants vitaux* (athrocytose) et se rangent ainsi d'une façon indiscutable dans le système réticulo-histiocytaire. Leurs potentialités évolutives sont encore plus grandes que celles des fibrocytes. Par fixation sur place, ils peuvent former soit des fibrocytes, soit des cellules réticulaires. D'ailleurs, inversement, ces deux sortes d'éléments peuvent, en se mobilisant, redonner des histiocytes. Ils peuvent aussi se transformer en cellules clasmatoctyformes, en mastocytes et peut-être même en certains des éléments dits « immigrés ». Ces potentialités multiples leur ont fait donner les dénominations les plus diverses : *clasmatoctytes* de Ranvier (au sens que les auteurs américains donnent à ce terme, en particulier Sabin et Doan (2)), *polyblastés* de Maximow, *cellules migratrices histiogènes* de

(1) A condition toutefois que ceux-ci ne soient pas injectés en excès.

(2) Le terme de clasmatoctyte a été créé par Ranvier pour désigner certaines cellules étoilées, peu mobiles, du tissu conjonctif, à fonctions athrocytaires, et en relations très étroites avec les histiocytes. A la suite de Midy, je les désignerai sous le nom de cellules clasmatoctyformes. Le terme de clasmatoctyte a été repris par la suite par Sabin et Doan pour désigner tous les histiocytes.

Goldmann, en sont les plus connus. Ils contribuent à former une partie des macrophages de Metchnikoff. Les localisations de ces histiocytes sont aussi très variées : du tissu conjonctif, ils peuvent passer dans les liquides interstitiels, pénétrer dans les parenchymes de divers organes. Ils sont particulièrement abondants dans les espaces périvasculaires : autour des capillaires, ils forment le « périthélium ».

Ces propriétés font de l'histiocyte, la cellule fondamentale, embryonnaire par certains caractères, de tout le mésenchyme.

Beaucoup moins importants, en nombre et en fonctions, sont les deux derniers éléments autochtones du tissu conjonctif. Les CELLULES CLASMATOCYTIFORMES (clasmatocytes de Ranvier). sont rares chez l'homme. Ce sont des histiocytes ayant pris une forme étoilée, peu mobiles, pouvant fixer les colorants vitaux. La transformation histiocyte-cellule clasmatocytaire se fait dans les deux sens. Il ne s'agit donc là probablement que d'un aspect particulier de l'histiocyte.

LES MASTOCYTES enfin, nommés encore « *Mastzellen* », *cellules d'Ehrlich*, *labrocytes*, *cellules-engrais*, sont, eux aussi, rares chez l'homme, mais leur nombre peut s'accroître au cours de certains états pathologiques. Décrits par Ehrlich (1877), ce sont de gros éléments peu mobiles, ronds ou étoilés, à protoplasme bourré de grosses granulations se colorant métachromatiquement par les couleurs d'aniline (voir fig. 11).

La substance formant ces granules a été d'abord rapprochée de la mucine ou de l'amylloïde, à cause de sa réaction métachromatique. Elle a été ultérieurement reconnue comme de nature glycoprotéique (Magayo, Gomarasca) et comme contenant une forte proportion d'acides chondroïtine- et mucoïtine-sulfuriques. A l'heure actuelle, les recherches se précisent (voir ma publication récente sur ce sujet, 1942).

Comme nous le verrons plus loin, la constatation en grand nombre de mastocytes dans les lésions de l'urticaire pigmentaire, a amené certains auteurs à supposer à ces éléments un rôle dans la sécrétion de l'*histamine*. Mais cela reste encore dans le domaine de l'hypothèse.

Par contre, la *nature héparinique* des granulations mastocytaires semble actuellement bien prouvée. Les travaux de Howell, de Jorpes, de Best ont contribué à faire connaître l'héparine, substance anticoagulante naturelle extraite des tissus, principalement du foie, qui se combinerait avec la prothrombine, empêchant ainsi sa transformation en thrombine et la coagulation du sang.

Les principales caractéristiques chimiques de l'héparine sont la réaction métachromatique, la précipitation par l'acétate de plomb, enfin sa forte teneur (40 %) en acides mucœtine- et chondroïtine-sulfuriques. Or ce sont là aussi les caractères principaux de la substance métachromatique des mastocytes. De là à les identifier, il n'y a qu'un pas : Holmgren (1938) le franchit. Pour lui, les mastocytes formeraient une glande tissulaire sécrétant l'héparine.

Nous verrons plus loin, à propos de la réticulose amyloïdique, l'importance métabolique de l'héparine (travaux de Ehrström), donc des mastocytes.

Ehrlich confondait primitivement les mastocytes avec les leucocytes basophiles du sang (qu'il nommait « mastleucocytes »). Maximow (1913) a, par la suite, démontré qu'il n'en est rien, et que l'on doit distinguer les vrais mastocytes, cellules conjonctives autochtones, et les leucocytes basophiles appartenant à la lignée myéloïde. Les mastocytes, en plus d'une prolifération autonome par mitoses, peuvent provenir d'une différenciation locale d'histiocytes, comme l'ont montré les travaux de Downey (1911), d'Alfejew (1924), de Arai (1925) et de Nakajima (1928). Il ne semble pas d'ailleurs que la transformation soit réversible. D'autre part, ces éléments ne peuvent fixer les colorants vitaux. Ils sont donc situés à la limite du mésenchyme actif. Cependant, de par leurs fonctions présumées (rôle trophique tissulaire, rôle possible dans la coagulation sanguine) il paraît logique de les comprendre dans ce système, dont ils représenteraient une portion glandulaire.

★★

Les CELLULES IMMIGRÉES proviennent du sang ou de la lymphe et ne se formeraient donc pas classiquement dans le tissu conjonctif. Peu abondantes à l'état normal, leur nombre peut s'accroître dans de grandes proportions lors de di-

vers processus pathologiques, inflammatoires ou autres. On rencontre ainsi des *granulocytes* de diverses catégories, des *lymphocytes*, ces deux espèces étant identiques à celles du sang, et une troisième variété de cellules, les *plasmocytes* (nommés encore « *plasmazellen* » ou *cellules plasmatiques*) qui n'existent pas dans le sang, mais dériveraient des lymphocytes. Les plasmocytes sont caractérisées par un noyau à chromatine disposée en gros blocs (noyaux dits « en damier »), des mitochondries filamenteuses rayonnant autour du centrosome, et un protoplasme basophile. Ce dernier peut parfois contenir diverses granulations (basophiles, acidophiles ou fuchsinophiles).

Tous ces éléments auraient, d'après les classiques, une origine sanguine. Cependant, dans certains cas, ils pourraient se former à partir d'autres éléments du conjonctif, en particulier des histiocytes. Cette formation sur place a été mise en évidence par de nombreux auteurs, comme nous le verrons ultérieurement.

**

Voici donc rapidement énumérés les divers constituants du tissu conjonctif. Ils sont tous réunis entre eux, du moins les éléments autochtones, par une forme de type embryonnaire, à potentialités multiples, l'*histiocyte* qui contient en elle, ainsi que l'énonce Rouslacroix « toutes les propriétés de la cellule vivante isolée, à la fois la plus simple et la plus complexe ».

Si les premiers auteurs concevaient l'histiocyte comme un élément différencié, il semble que, d'après les données actuelles, l'on doive admettre le contraire : l'histiocyte est l'élément le plus embryonnaire et le plus indifférencié du mésenchyme. Il fait à la fois partie, à cause de ces propriétés, du tissu conjonctif et du système réticulo-histiocytaire. Ses relations avec les divers éléments du tissu conjonctif seront résumées à la fin de ce chapitre, dans le tableau IV.

2. RELATIONS AVEC LES SYSTEMES VASCULAIRES

Sous le nom de systèmes vasculaires, il faut entendre des ensembles, plus ou moins clos, contenant la lymphe ou le sang. Dans certaines parties ces liquides circulent, ce sont les vaisseaux; dans d'autres ils stagnent plus ou moins et se modifient, ce sont des « glandes » (1). Suivant l'humeur qui les baigne, on distingue les vaisseaux sanguins ou lymphatiques, les glandes sanguines (moelle osseuse), lymphatiques (ganglions lymphatiques), ou hémolymphatiques (rate).

★★

Les GLANDES des systèmes vasculaires sont composées de trois tissus : d'abord un tissu fondamental, assurant la cohésion de l'organe, le tissu réticulé ou *réticulum* ; entre les mailles de ce tissu circule l'humeur correspondante contenant par endroits des éléments de *tissus hémopoïétiques* (tissu lymphoïde ou myéloïde) ; enfin, le sang ou la lymphe sont déversés par des canalisations (sinus et sinusoides), formées d'endothéliums particuliers, les endothéliums embryonnaires, ou *réticulo-endothéliums*. Les tissus hémopoïétiques seront envisagés dans le paragraphe 3. Restent les réticulums et les réticulo-endothéliums, qui seront désignés ici par le terme créé par Roessle et repris par Ogata, de *rétothéliums*. L'ensemble de tous les rétothéliums forme le système rétothélial d'Ogata.

Les rétothéliums sont constitués par des cellules étoilées anastomosées entre elles, dont l'ensemble forme un vaste réseau. Ces cellules ont deux caractéristiques : *elles possèdent la propriété de fixer les colorants vitaux*, donc font partie intégrante du système réticulo-endothélial d'Aschoff (elles en constituent même la partie fondamentale). De plus

(1) Ce terme de « glande », n'est peut-être pas très exact. Il est néanmoins consacré par l'usage. De toutes façons on ne doit pas confondre ces formations avec les vraies glandes, exo- ou endocrines.

leur cytoplasme contient des fibres caractéristiques. Ces fibres, disposées, comme les cellules, en réseau, réduisent facilement les sels d'argent. Leur imprégnation est donc facile. On les nomme fibres réticulaires ou *fibres grillagées* (« Gitterfasern » des auteurs allemands). Elles ont été décrites pour la première fois par von Oppel (1891) dans le foie, par Roessle et Yoshida (1909) dans les ganglions lymphatiques et enfin par Matsui (1914) dans la rate.

Les cellules rétothéliales ont partout les mêmes propriétés. Cependant celles qui sont en bordure des zones de circulation, prennent une disposition linéaire et leur réseau forme un cylindre creux, le sinus. Du fait de leur disposition rappelant vaguement celle d'un endothélium, Ogata nomme ces formations des *rétothéliums endothéliaux* (ou mieux *endothélioïdes*) (1). Ce sont les anciens endothéliums embryonnaires ou réticulo-endothéliums. Les fibres grillagées de ces rétothéliums particuliers se répartissent en deux groupes : celles qui sont parallèles au sinus (fibres dites sous-endothéliales), et celles qui en font le tour (fibres dites annelées).

Les rétothéliums se distribuent dans toutes les glandes vasculaires dont ils forment la charpente : ganglions lymphatiques, rate, moelle osseuse. On les retrouve dans tous les tissus lymphoïdes, mais seulement sous la forme réticulaire, et dans le foie, seulement sous la forme endothélioïde (ils forment alors les sinusoïdes hépatiques ou capillaires porto-sus-hépatiques).

L'une des principales fonctions des rétothéliums est de pouvoir former, par libération de leurs cellules, des éléments mobiles qui ne sont autres que des histiocytes (dans la rate, on les nomme splénocytes). Inversement les histiocytes peuvent, par fixation et sécrétion de fibres grillagées, redevenir des cellules rétothéliales. C'est ce phénomène, établissant des relations étroites de filiation entre des élé-

(1) Les éléments qui les constituent correspondent aux « littoral cells » des auteurs anglais (Ross).

ments possédant les mêmes propriétés athrocytaires, qui a fait réunir les rétothéliums et les histiocytes dans un même système.



LES VAISSEAUX sont formés de trois composantes : une tunique interne représentée par une seule couche de cellules, l'endothélium, une tunique moyenne constituée par un ensemble conjunctivo-musculaire (cette tunique manque dans les capillaires), enfin une tunique externe conjonctive, le périthélium. De ces trois tuniques, seules la première et la troisième nous intéresseront ici.

La situation des *endothéliums vasculaires*, sanguins et lymphatiques, par rapport au système réticulo-histiocytaire, a été discutée depuis longtemps et l'est encore. Il est un fait, c'est que les endothéliums ne prennent la coloration vitale que si celle-ci est très poussée, ou bien si l'on emploie des colorants à phase de dispersion très grande. Aschoff ne les range pas dans son système. Ce sont Bruni, puis von Möllendorf dans sa conception de l'appareil métabolique conjonctif, qui les homologuent aux autres composantes du système d'Aschoff. Herzog leur attribue des propriétés phagocytaires analogues à celles des histiocytes, et Midy (1938) leur donne une place dans son « conjonctif histiocytaire ». Néanmoins, de nombreux auteurs se rangent à l'opinion primitive d'Aschoff.

Un fait qui pourrait, dans une certaine mesure, trancher la question est l'origine endothéliale de certains histiocytes (histiocytes dits sanguins, monocytes). Depuis longtemps déjà, de nombreux auteurs avaient vu ces éléments se former par desquamation de l'endothélium vasculaire. (Mallory 1898, Patella 1910-1923, Rieux 1910, Aschoff et Kiyono 1913). Mallory les nommait même « leucocytes endothéliaux ». Cependant Maximow (1927), se basant en particulier sur les constatations que permet de faire la culture des tissus, rejette formellement cette origine pour les histiocy-

les. Le problème n'est donc pas encore résolu. Si la desquamation des endothéliums est un fait incontestable, pouvant être mis en évidence presque journellement sur de nombreuses préparations, l'identité entre histiocytes (et à plus fortes raisons monocytes) et cellules desquamées est par contre très contestable (1).

En définitive, il est seulement possible de dire que, s'il existe des relations incontestables entre endothéliums et mésenchyme actif (au moins chez l'embryon), on ne peut intégrer les premiers dans le second (2). La pathologie est d'ailleurs en accord avec ce point de vue : s'il existe des affections du mésenchyme actif avec atteinte endothéliale, celle-ci manque dans la plupart des cas.

Les *périthéliums*, ou tuniques conjonctives des vaisseaux, ou encore *adventices*, représentent la partie fondamentale du système réticulo-histiocytaire. Au sein des coulées conjonctives entraînées par les vaisseaux lors de leur pénétration dans les organes, ces périthéliums sont constitués à la fois par des histiocytes et par des fibres grillagées. Ils possèdent donc toutes les caractéristiques des rétothéliums. Autour des capillaires, certains de leurs éléments se différencient en fibres musculaires lisses, les muscles de Rouget.

Du fait qu'ils sont constitués surtout d'histiocytes, ces périthéliums, extrêmement abondants puisqu'ils englobent tous les vaisseaux, forment une partie très importante du mésenchyme actif, qui cependant n'a pas particulièrement retenu l'attention des auteurs. Ils sont à la base de nombreuses réactions pathologiques et nous les retrouverons souvent au cours de cet exposé. Leur intérêt physiologique

(1) Il est évident ici qu'il faut distinguer absolument la formation d'histiocytes à partir d'endothéliums de type embryonnaire (rétothéliums endothélioïdes) qui est un fait certain, et leur formation à partir d'endothéliums vasculaires.

(2) D'après Ogata, il existe entre les endothéliums et les rétothéliums une forme intermédiaire constituée par les formations mésenchymateuses méningées (réseau arachnoïdien surtout), qu'il nomme *méniothéliums*. Ceux-ci se distinguent des rétothéliums en ce qu'ils ne peuvent produire des histiocytes, mais s'en rapprochent par le fait qu'ils contiennent des fibres grillagées. Celles-ci d'ailleurs ont une tendance plus marquée à la transformation collagène, comme cela peut être mis en évidence au cours de la pachyméningite hémorragique.

vient surtout du fait que, de par leur situation, ils forment une importante zone de passage (dite *espace périvasculaire*) entre le sang et les divers parenchymes. Dans son remarquable essai de synthèse, Ogata accorde aux histiocytes adventiciels la valeur de véritables rétothéliums, les *rétothéliums adventiciels*. D'ailleurs, pour lui, ce seraient ces rétothéliums adventiciels qui formeraient les histiocytes du tissu conjonctif dans la plupart des organes. Je reviendrai sur cette conception au paragraphe suivant.

Comme l'a montré Goldner (1934), les périthéliums jouent un rôle important dans la néoformation des capillaires. En effet, c'est le tube périthélial sous-tendu par des fibres grillagées qui se constitue le premier et ouvre ainsi le chemin au tube endothélial.

★★

En définitive, sont à retenir dans les systèmes vasculaires comme composantes du mésenchyme actif, d'une part les *rétothéliums* avec leurs deux aspects : rétothélium simple (ou réticulaire) ou réticulum, et rétothélium endothélioïde ou réticulo-endothélium, d'autre part les gaines conjonctives périvasculaires, ou *périthéliums*, qui sont en réalité de véritables rétothéliums.

3. RELATIONS AVEC LE SANG ET LES TISSUS HEMOPOIETIQUES

Les tissus hémopoïétiques sont classiquement au nombre de deux : tissu *lymphoïde* et tissu *myéloïde*. Disons tout de suite que ces deux tissus ne peuvent s'opposer, ne peuvent former les deux parties symétriques d'un même diptyque hémopoïétique. Ils ont en effet des valeurs extrêmement différentes : leur moment d'apparition au cours de l'embryogénèse n'est pas le même, leur topographie chez l'adulte

te n'est pas superposable, enfin leur comportement est absolument différent : l'un est vraiment la source des éléments du sang, il est « *hémopoïétique* » au sens strict, alors que l'autre est « *lymphopoïétique* ». Toutes ces données ne seront pas superflues pour comprendre leur systématisation d'ensemble.

Formé par un amas de cellules isolées, sans lien entre elles, chacun de ces tissus a besoin d'éléments subalternes ayant, entre autres, un rôle de soutien. Cette fonction est dévolue à un rétothélium. De telle sorte que chaque organe hémopoïétique est formé par un rétothélium entre les mailles duquel se trouvent les cellules-mères des cellules sanguines.

Dans le *tissu lymphoïde*, les éléments hémopoïétiques sont groupés en amas, les *follicules lymphoïdes* à partir desquels les lymphocytes qui viennent d'être produits essaient en travées, en cordons, en nappes ou isolément, toujours entre les mailles d'un rétothélium approprié. L'élément fondamental en est donc le follicule lymphoïde dont la structure doit nous retenir un moment.

Flemming (1884) distingua dans le follicule deux zones, l'une externe, sombre, formée de lymphocytes mûrs, l'autre centrale, claire, formée de lymphocytes jeunes ou lymphoblastes et qu'il nomma « *centre clair germinatif* », lui faisant jouer un rôle fondamental dans le genèse des lymphocytes. On donne souvent aussi à cette portion centrale les dénominations, moins précises quant à leur fonction, de centres clairs de Flemming, follicules secondaires, zones internes des follicules. S'il est très simple de concevoir la structure et le comportement de la zone périphérique, toujours identique à elle-même, il est beaucoup plus difficile de comprendre ceux de la zone interne qui se présente sous des aspects très variables et manque souvent.

A la suite de Flemming, de nombreux auteurs se sont

attachés à la question, certains se rangeant à son interprétation, d'autres voyant dans les centres clairs des organes de destruction lymphocytaire, de lympholyse, au lieu de centres de lymphopoïèse. C'est Hellmann (1919-21) qui le premier s'éleva contre l'hypothèse de Flemming. Pour lui les follicules secondaires représentent des *centres de réaction* contre diverses irritations. La zone sombre entourant ces centres ne serait pas due à une extension centrifuge des lymphocytes, mais au contraire serait provoquée par un afflux centripète de ces éléments qui iraient ainsi vers leur centre de destruction.

Quoi qu'il en soit, ces discussions sont restées presque sans bases jusqu'au moment où a été commencée l'étude systématique des diverses formes de centres clairs. Il semble que ce soient Groll et Krampf qui se soient les premiers engagés dans cette voie (1920). Ils ont été suivis depuis par Rotter (1927), par Albertini (1932) et par Nakagawa (1938). Je résumerai ici les constatations de ce dernier auteur, basées sur des recherches très approfondies. Nakagawa a été amené à ces recherches pour essayer de vérifier la théorie de Ono (1935) d'après laquelle la fonction primordiale des centres clairs serait la filtration de la lymphe à partir des artères, la formation des lymphocytes n'étant qu'une fonction accessoire. Nakagawa se basant à la fois sur les aspects histologiques et sur la structure du réseau artériel interne (reconstitué avec une admirable patience à partir de coupes en séries), décrit onze types de follicules (rappelons que Groll et Krampf en distinguent trois, et Rotter cinq). Ces différents types, dont plusieurs sont pathologiques, seront étudiés plus en détail à propos des réactions élémentaires du mésenchyme actif, dans la deuxième partie de cet ouvrage (voir les figures 13 et 14). Disons seulement qu'ils peuvent être groupés en trois phases : phase active lymphopoïétique, avec réseau artériel interne bien développé, phase « dysactive », lympholytique, où ce réseau s'oblitére peu à peu, enfin phase de repos où il est inexistant. Le réseau capillaire interne jouerait donc un rôle

essentiel dans le déterminisme de l'activité des follicules. D'autre part, une autre constatation se dégage de l'exposé de Nakagawa, c'est que les différentes variétés de follicules ne sont pas tant dues à des modifications dans la répartition des lymphocytes et des lymphoblastes qu'à des variations dans la zone périvasculaire du rétothélium. Le rôle fondamental, non seulement plastique, mais aussi trophique de ce rétothélium se dégage donc d'une façon fort nette.

Sur des coupes de tissu lymphoïde imprégnées à l'argent, un autre fait d'importance fondamentale peut être mis en évidence : l'artère qui pénètre dans le follicule possède une adventice particulièrement importante, avec de grosses fibres argyrophiles qui s'en détachent pour former au follicule une sorte de gaine. Le follicule est donc compris entre l'artère ou le réseau capillaire au centre, et les fibres adventitielles à la périphérie (voir les figures 1 et 2). Il peut donc être considéré comme une véritable hypertrophie de l'adventice vasculaire et fait ainsi étroitement partie du système artériel.

Bien que formés toujours sur le schéma précédent, les tissus lymphoïdes présentent quelques variations suivant les organes où ils se trouvent. Les tissus lymphoïdes simples (amygdales, plaques de Peyer) sont simplement formés par une juxtaposition de follicules lymphoïdes à partir desquels les lymphocytes essaient dans les tissus avoisinants, en particulier vers la surface muqueuse. Dans les ganglions lymphatiques, il existe en plus des sinus qui se prolongent par des vaisseaux lymphatiques et qui drainent ainsi les lymphocytes. Enfin, dans la rate, dont la structure correspond grossièrement à celle d'un ganglion qui serait inondé de sang, les follicules (nommés alors corpuscules de Malpighi) ont la même disposition, mais se prolongent davantage le long des artères (gaines lymphoïdes).

Contrairement au tissu lymphoïde qui est rassemblé en follicules, le *tissu myéloïde*, est, lui, diffus dans les organes où il se trouve (moelle osseuse chez l'adulte). Tous les éléments qui le forment sont épars au sein d'un rétothélium particulier.

Ce tissu est beaucoup plus complexe que le tissu lymphoïde puisque, à lui seul, il donne naissance à presque tous les éléments du sang. Ses cellules constitutantes, ainsi que leurs destinées, sont énumérées dans le tableau suivant :

1. — Série granulocytaire : Myéloblaste → Myélocytes → Polynucléaires
Neutro-éosino - ou basophiles
2. — Série érythrocytaire : Mégaloblaste → Normoblaste → Erythrocyte
Erythroblastes
3. — Série mégacaryocytaire :
Mégacaryoblaste → Mégacaryocyte → Plaquettes sanguines
(l'origine des plaquettes sanguines sera étudiée
dans un paragraphe spécial)

Le rétothélium est ici creusé de sinus, comme dans les ganglions, mais avec la différence que ceux-ci sont inondés de sang. Les éléments sanguins qui viennent de se former passent dans les sinus puis dans la circulation sanguine suivant un mécanisme encore très obscur (*libération globulaire* de Merklen et Wolf).

Si le tissu myéloïde est localisé chez l'adulte à la moelle osseuse (d'où son nom), il n'en est pas de même chez le fœtus et au cours de certains états pathologiques. Il peut se localiser ainsi dans certains rétothéliums normalement dépourvus de tout tissu hémopoïétique, en particulier ceux de la rate et du foie (rétothéliums hépato-liénaux). Là encore, il présente le même aspect que dans la moelle osseuse.

Le problème de l'origine à partir d'un même élément des trois séries myéloïdes se pose d'une façon générale pour tous les éléments sanguins. Il s'avère à peu près certain à l'heure actuelle que granulocytes et érythrocytes ont une

même cellule-souche, dont se rapprocheraient assez le myéloblaste et l'hémocytoblaste. On lui a donné différents noms tels que : cellule-souche, promyéloblaste, leucoblaste, hémohistioblaste. La question est beaucoup plus discutée en ce qui concerne l'origine des mégacaryocytes, les uns faisant dériver ces éléments du myéloblaste, les autres des rétothéliums, comme il sera montré plus loin (voir l'origine des plaquettes).

Plus obscures sont les relations entre les granulocytes (le tissu myéloïde en général) et les autres sortes de leucocytes (lymphocytes et monocytes). Avant la découverte du monocyte, Ehrlich n'admettait pas de relations entre lymphocytes et granulocytes (théorie dualiste). Après l'individualisation du monocyte, deux tendances se sont fait jour : une *théorie trialiste* (Schilling, Aschoff) admettant l'existence, sans relations entre elles, des trois variétés de leucocytes, et une *théorie néo-dualiste* (Naegeli) selon laquelle le monocyte dériverait du myéloblaste. A l'heure actuelle, sous l'impulsion de Ferrata, la plupart des auteurs se rangent à une « *théorie uniciste à ramifications trialistes* », selon laquelle les trois groupes de leucocytes proviendraient de l'hémohistioblaste décrit par Ferrata (lui-même très voisin de l'histiocyte). Ce problème se rattache du reste à celui de l'origine réticulo-histiocytaire des éléments sanguins, qui va être abordé maintenant.

**

Si l'on ne tient pas compte des monocytes et de la lignée mégacaryocytes-plaquettes, qui seront envisagés ultérieurement, la question qui se pose est celle des *relations existant entre tissus hémopoïétiques et mésenchyme actif*. Existe-t-il des relations de filiation ? Y en a-t-il d'autres ?

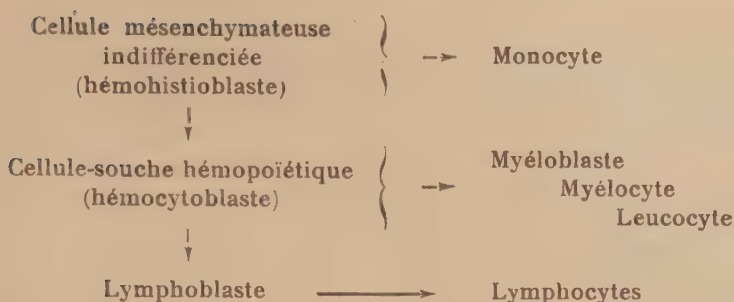
Premier fait : l'embryogénèse montre de façon incontestable la formation des hématies et leucocytes primordiaux à partir des endothéliums embryonnaires, ancêtres des en-

dothéliums et des rétothéliums et qui se rapprochent d'ailleurs plus de ces derniers par leurs fonctions.

Deuxième fait : chez l'adulte, sous diverses influences, il existe des reviviscences hémopoïétiques dans les organes simplement réticulo-histiocytaires. Les exemples de cette hémopoïèse hétérotope sont extrêmement nombreux. Les plus couramment observés sont ceux de la transformation myéloïde du foie et de la rate au cours de leucémies lymphoïdes. L'hémopoïèse conjonctive ou extra-hépatolienale est plus rare, bien que souvent observée : érythro- et myélopoïèses locales décrites par Hayashi dans les surrénales d'animaux splénectomisés, par Riopelle dans un myxome du cœur, par Malyschew dans les réactions inflammatoires des cellules de Kupffer, formation conjonctive de leucocytes éosinophiles observée par de nombreux auteurs (voir 2^e partie, chapitre II).

L'interprétation de ces phénomènes d'hémopoïèses hétérotopes peut se faire en admettant une origine directement réticulo-histiocytaire des éléments qui se forment. D'après Ferrata, l'hémohistioblaste, qui serait la cellule matricielle de tous les éléments sanguins, se formerait lui-même à partir du mésenchyme actif. Ses caractères le rapprochent d'ailleurs beaucoup des histiocytes de Kiyono, dont il ne serait en fin de compte qu'un aspect particulier. Bouin se range à cette théorie en accordant à l'hémohistioblaste (ou histiocyte) la possibilité de se transformer en hémocyto-blaste. D'autre part, de nombreux auteurs, se rangeant derrière Downey et Weindenreich, Marchand, Askanazy, admettent la transformation de cellules réticulaires en lymphoblastes dans les centres germinatifs des follicules lymphoïdes.

Seemann (1928) a proposé un schéma simple de cette conception, schéma qui met en valeur la « hiérarchie » des tissus hémopoïétiques. En voici la reproduction simplifiée :



A l'opposé, Ogata nie cette transformation et explique les hémopoïèses hétérotopes (surtout en ce qui concerne les myélopoïèses extramédullaires) par des métastases de cellules hémopoïétiques dans un tissu approprié possédant certaines propriétés physiologiques nécessaires à leur prolifération. C'est ce que Ogata nomme des métastases homohistotropes. Partant de ces considérations, cet auteur adjoint à chaque tissu hémopoïétique un tissu « subordonné » où ces métastases sont possibles. Au tissu myéloïde (moelle osseuse) correspond ainsi le tissu paramyéloïde (rate et foie), au tissu lymphoïde (follicules lymphoïdes) correspond un tissu paralymphoïde (adventices vasculaires, en particulier dans la capsule de Glisson du foie). Le tableau II, légèrement modifié d'après Ogata, résume ces conceptions.

Cette tentative a le mérite d'ouvrir la voie à des considérations permettant de comprendre d'une façon simple les relations entre tissus hémopoïétiques et mésenchyme actif. Les rétothéliums pourraient être divisés en deux groupes : *rétothéliums lymphotropes* contenant du tissu lymphoïde ou pouvant en contenir et *rétothéliums myélotropes* contenant ou pouvant contenir des éléments myéloïdes. Cette conception, sur laquelle je reviendrai dans la quatrième partie de cet ouvrage, met en évidence un rôle *trophique* de premier plan que les rétothéliums jouent vis-à-vis des éléments hémopoïétiques.

En somme, deux sortes de liens unissent, suivant les auteurs, le sang au système réticulo-histiocytaire, des *liens gé-*

nétiques, certains chez le fœtus, moins sûrs chez l'adulte, et des *liens trophiques*. Nous sommes loin du simple rôle de soutien que paraissaient avoir les rétothéliums.

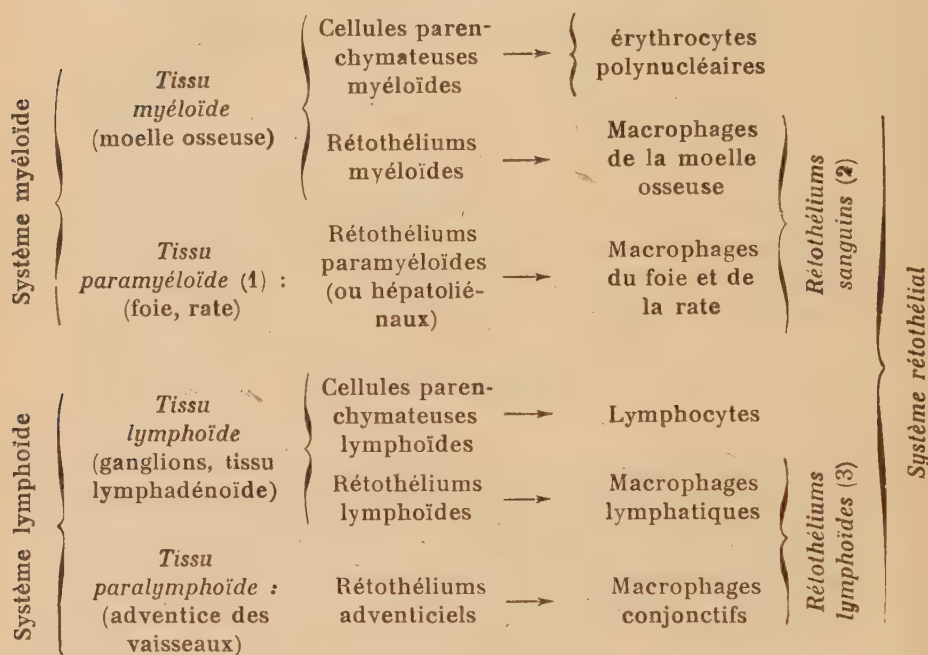


TABLEAU II

Systématisation des tissus hémopoïétiques d'après Ogata

★★

Pour en finir avec cette étude du sang et des tissus hémopoïétiques, deux questions un peu particulières doivent être envisagées, celle des plaquettes sanguines et celle des monocytes.

L'origine des *plaquettes* a été longtemps débattue et l'est encore. Ces éléments, nommés aussi hématoblastes, globu-

(1) Ogata décrit en plus des cellules parenchymateuses paramyéloïdes, les monoblastes, d'où dériveraient les monocytes.

(2) Ou mieux « myélotrophes ».

(3) Ou mieux « lymphotrophes ».

lins, thrombocytes, troisièmes éléments du sang, sont formés par un cytoplasme basophile contenant en son centre un amas de granulations azurophiles, amas présentant l'aspect général d'un noyau. Mais, comme dans les globules rouges, il n'y a pas de noyau (1).

De nombreuses théories concernant leur origine n'ont qu'un intérêt historique. Parmi celles-ci je n'en citerai qu'une, celle de Schilling (1918). Selon cet auteur, les plaquettes sanguines ne préexisteraient pas dans le sang circulant mais se formeraient lors de la thrombose à partir du noyau des érythrocytes.

Cependant Wright avait déjà, en 1906, indiqué la direction générale que devaient prendre les recherches, en considérant les cellules géantes de la moelle osseuse, les *mégacaryocytes*, comme cellules-mères des plaquettes (fig. 3).

Les mégacaryocytes adultes, décrits par Bizzozero, sont de gros éléments de 25 à 50 μ , existant en assez grand nombre dans la moelle osseuse. S'ils sont facilement reconnaissables par leur taille et par leur noyau volumineux, leur aspect est éminemment variable. Leur noyau est de structure irrégulière, assez difficile à décrire, d'autant plus que l'aspect en est variable suivant le niveau où passe la coupe. Le mieux est de se représenter un anneau épais de la périphérie duquel poussent des excroissances, tantôt claviformes, tantôt foliacées. Parfois, il ne s'agit plus d'un anneau, mais d'une sphère creuse (« noyaux en paniers » de Firket). L'anneau ou la sphère peuvent se briser, se perforer en certains endroits, ce qui en rend encore la forme plus complexe. En définitive, l'aspect sur coupe est le plus souvent celui d'un énorme noyau de polynucléaire, dont les lobes se seraient développés plus que de coutume. La teneur en chromatine de ces noyaux varie suivant les cas,

(1) Les plaquettes sanguines ont été décrites pour la première fois par Donné sous le nom de « globulins » en 1842. Leur rôle dans les phénomènes de coagulation a été mis en évidence par Béchamp (1854-1899) qui les nommait « microzymas fibrineux ». Enfin, leur individualité propre en tant qu'élément sanguin circulant a été démontrée par Hayem (1879) et Bizzozero. C'est d'ailleurs ce dernier qui leur donna le nom de « plaquettes » (« piastrine » en italien).

et on peut ainsi classer les mégacaryocytes en deux groupes : ceux à *noyau vacuolaire*, pâle, peu chargé en chromatine, et ceux à *noyau hyperchromatique*, homogène, très foncé, moins gros que les précédents (tendance à la pycnose).

Le cytoplasme de ces éléments se présente aussi sous deux aspects très différents. Le plus fréquent est celui que Ferrata et Négreiros-Rinaldi nomment « *stade lymphoïde* ». Le cytoplasme en est homogène, parfois légèrement acidophile, parfois plutôt basophile, ce qui fait qu'au Giemsa sa coloration varie du rose au bleu-gris en passant par le mauve. L'autre aspect correspond au « *stade granuleux* » de Ferrata et Négreiros-Rinaldi. Le cytoplasme est alors rempli de fines granulations azurophiles (c'est-à-dire se colorant en violet-rouge par le Giemsa) qui se trouvent surtout dans la zone péri-nucléaire. Ces granulations ont été décrites pour la première fois par Schridde.

En somme, il existe quatre types de mégacaryocytes adultes : forme lymphoïde à noyau vacuolaire, forme lymphoïde à noyau hyperchromatique, forme granuleuse à noyau vacuolaire, forme granuleuse à noyau hyperchromatique. C'est la seconde de ces formes qui s'observe le plus fréquemment.

Wright a remarqué que certains mégacaryocytes granuleux émettent des pseudopodes contenant des granules azurophiles. Ces pseudopodes se fragmentent en de petites formations contenant, dans un peu de cytoplasme bleuté, quelques grains azurophiles : la plaquette est ainsi formée.

Ogata a renforcé les observations de Wright en décrivant à la périphérie de mégacaryocytes, des zones où les grains azurophiles forment des petits amas, futures plaquettes. Il se détache parfois des blocs plus ou moins allongés de cytoplasme contenant un certain nombre de ces petits amas. Ce sont ce qu'il nomme des « *Perlenketten* » (chapelets). Ces chapelets de plaquettes peuvent parfois se retrouver dans le sang circulant.

Cependant il est très rare d'observer ces aspects de « plaquettopoïèse » ou de « thrombopoïèse » nommés aussi « images de Wright ». Il faut le plus souvent les provoquer expérimentalement. C'est ainsi que Seeliger, dans le laboratoire de Frank, a obtenu, par injections intra-veineuses de peptone chez des lapins, des images en tous points semblables à celles décrites par Wright et par Ogata. Ces aspects sont admirablement reproduits par Frank dans le « Handbuch der Krankheiten des Blutes und der Blutbildenden Organe » (volume II, pages 354 et 355).

J'ai pu observer personnellement des images superposables, mais non identiques, à la suite d'injections d'un produit anticoagulant, le polyanéthol-sulfonate de sodium. Elles paraissent dues à une thrombopoïèse atypique. On retrouve les amas bien individualisés de grains azurophiles dans le cytoplasme des mégacaryocytes (fig. 3). La différence est que, au lieu de se morceler à la périphérie, le cytoplasme se morcelle au centre, dans une ou plusieurs grandes vacuoles, et les plaquettes ne sont libérées que par destruction du mégacaryocyte lui-même. La thrombopoïèse est ici endovaculaire au lieu d'être exocellulaire (on ne peut mieux comparer ce processus qu'à celui qui se voit chez certains protistes acinétiens, où le bourgeonnement se produit dans une vacuole cytoplasmique au lieu de se faire vers l'extérieur, comme d'habitude). On retrouve dans ces vacuoles, soit des plaquettes isolées, soit des fragments de cytoplasme contenant plusieurs amas azurophiles, donc analogues aux chapelets d'Ogata.

Un point reste encore à préciser : quelles sont les relations existant entre les diverses formes de mégacaryocytes ? Trois réponses peuvent être données : 1° Il existe des relations de filiation, la forme lymphoïde se transformant en forme granuleuse, laquelle produit les plaquettes. Cette hypothèse a été la première envisagée. C'est celle qui était admise par Wright, par Ferrata, par Firket. Cependant l'étude des noyaux montre qu'il existe aussi bien des formes granuleuses jeunes (à noyau vaculaire)

que des formes lymphoïdes vieilles (à noyau hyperchromatique). 2° Chaque forme, lymphoïde et granuleuse, évolue pour son propre compte, passant d'abord par un stade jeune à noyau vacuolaire, puis par un stade vieux à noyau hyperchromatique. 3° Enfin, et c'est l'hypothèse qui paraît la plus vraisemblable, les mégacaryocytes peuvent avoir une évolution normale sans produire de plaquettes, évolution jalonnée par les deux formes lymphoïdes (à noyau vacuolaire et à noyau hyperchromatique). Sous certaines influences, apparaissent des états thrombopoïétiques (formes granuleuses) dans l'un ou l'autre de ces stades, donc à n'importe quel moment de l'évolution du mégacaryocyte. *La thrombopoïèse n'est donc qu'un phénomène surajouté, indépendant de l'évolution normale de la cellule.*

La localisation des mégacaryocytes varie suivant les espèces animales. A l'état normal ils ne se trouvent chez l'homme que dans le tissu myéloïde (moelle osseuse). Chez les rongeurs, en particulier la souris et le rat, on en voit, mais en nombre très restreint, en plus de la moelle osseuse, dans la rate et parfois dans le foie (en somme, dans le tissu paramyéloïde d'Ogata).

Selon les auteurs, les mégacaryocytes tireraient leur origine soit des myéloblastes (Jürgens), soit des cellules rétothéliales. Cette seconde origine se voit surtout au cours des mégacaryocytoses (voir 3° partie, chapitre V). Wright, dans son hypothèse primitive, ne se prononce pas sur la question.

De nombreux auteurs se rangent sans restrictions à la théorie de Wright, citons : Ogata, Seeliger et Gorke, Kaznelson, Naegeli, Firket, Frank, et plus récemment Schenker. D'autres la modifient plus ou moins : c'est ainsi que, pour Rohr et Koller, les plaquettes se formeraient aussi bien à partir du cytoplasme que du noyau des mégacaryocytes.

A côté de la théorie de Wright (origine mégacaryocytaire) se placent d'autres théories faisant dériver les plaquettes des cellules jeunes de la série mégacaryocytaire (ori-

gine prémégacaryocytaire ou *mégacaryoblastique*). Pour Jürgens, cette dérivation se ferait par l'intermédiaire de cellules particulières, se rapprochant des mégacaryoblastes, qu'il nomme *thromboblastes*, et qui peuvent passer dans la circulation. Medlar étudie l'origine des plaquettes à propos de sa conception de la maladie de Hodgkin. Cette affection est, pour lui, une mégacaryoblastose, car il assimile aux cellules de Sternberg les divers éléments de la lignée mégacaryocytaire : mégacaryoblastes, mégacaryocytes proprement dits, et thromboblastes de Jürgens. A cause de cette assimilation, il accorde à ces éléments une origine réticulo-histiocytaire, tout en respectant les grandes lignes de la théorie de Jürgens.

Récemment, Amano et Hagio ont proposé une hypothèse, basée sur un cas clinique, qui s'éloigne davantage de celle de Wright. Les thrombocytes dériveraient d'éléments mononucléés que Hagio nomme *thrombocyto blasts* (1), provenant eux-mêmes soit de monocytes histiocytiformes, soit de cellules réticulaires, soit enfin de mégacaryoblastes. Hagio décrit à ces thrombocyto blasts plusieurs stades évolutifs au cours desquels le cytoplasme, d'abord homogène, se remplit de granulations azurophiles qui se groupent en amas, puis se disloque pour former des plaquettes. Selon Hagio lui-même, les thrombocyto blasts seraient assez analogues aux mégacaryoblastes et aux thromboblastes de Jürgens. Sans vouloir contester les faits décrits par Hagio, il faut néanmoins remarquer la ressemblance entre ce phénomène et le phénomène, inverse pourrait-on dire, de thrombocytophagie. Dans ce second cas, qui se voit assez fréquemment au cours de certains syndromes thrombopéniques (voir les illustrations de Frank et la fig. 4), on rencontre des images en tous points superposables à celles de Hagio. La discrimination est difficile; le tableau

(1) En 1937, Livadas avait décrit dans le sang des lapins des éléments nucléés thrombocytoformateurs, différant notablement des mégacaryocytes ou des mégacaryoblastes, et qu'il nomma *thrombocyto blasts*. Y a-t-il identité avec les éléments décrits par Hagio ? Nous ne sommes pas en mesure de l'affirmer.

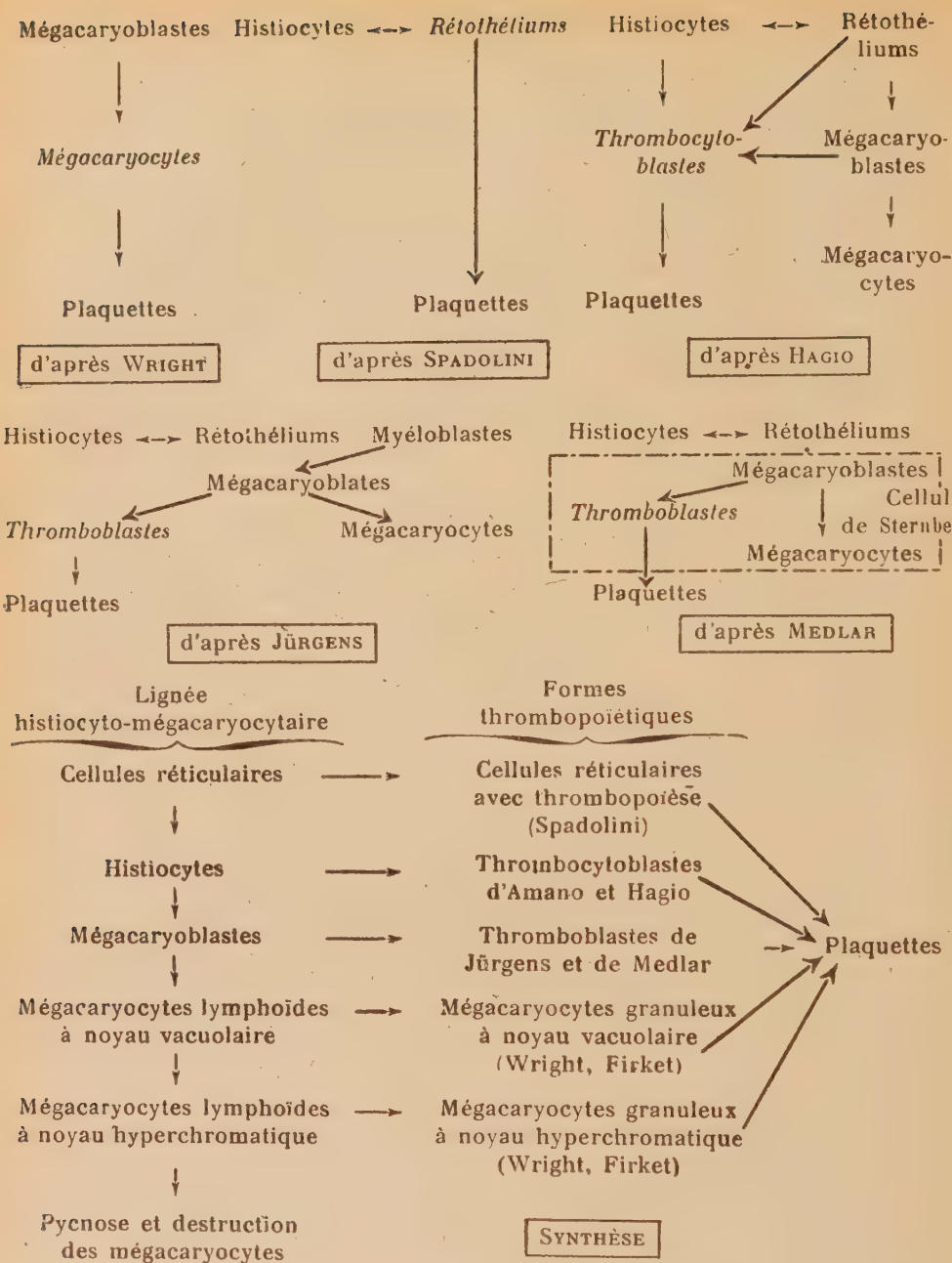


TABLEAU III
Origine des plaquettes d'après divers auteurs

clinique peut y aider (présence ou non de thrombopénie et d'un syndrome hémorragique). Je reviendrai sur ce sujet dans la deuxième partie, à propos des histiocytoses.

Il faut enfin citer une autre théorie, qui, à première vue, s'éloigne beaucoup des précédentes, celle de Spadolini, selon laquelle les plaquettes se formeraient directement à partir du cytoplasme des cellules réticulaires.

Malgré la diversité apparente de ces opinions, elles ont cependant toutes un lien commun, si l'on admet, comme c'est probable, que les mégacaryocytes ont une origine réticulaire : ce seraient, en fin de compte, les éléments du mésenchyme actif qui formeraient dans leur cytoplasme les plaquettes, soit directement (Spadolini), soit par l'intermédiaire de dérivés : mégacaryocytes (Wright), mégacaryoblastes et thromboblastes (Jürgens et Medlar), thrombocyto blastes (Hagio) (1). J'ai exposé récemment ce point de vue d'une façon plus détaillée (1941).

**

Le problème des *monocytes* est très discuté et a servi de base aux querelles des différentes écoles proposant une systématisation des éléments sanguins.

Leur avènement a été la cause d'un bouleversement profond subi par l'hématologie au début de ce siècle. C'est en effet en 1902 que Michaelis et Wolf, utilisant en hématologie la coloration type Romanowsky décrivirent des granulations azurophiles dans certains grands mononucléaires, et permirent l'individualisation de ceux-ci. La plupart de ces éléments correspondaient aux cellules dites « intermédiaires » décrites antérieurement par les hématologistes.

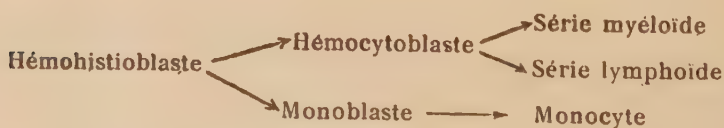
(1) La question s'est posée de savoir si tous ces éléments dérivés du mésenchyme actif, en particulier les mégacaryocytes, peuvent se ranger dans ce système. Il s'agit de leur attribuer ou non un pouvoir phagocytaire et colloïdopexique. La question est débattue, mais ils semblent ne pas posséder ce pouvoir d'après les travaux de Paolucci d'une part, de Firket et Bouille d'autre part. Ce résultat se retrouvera d'ailleurs plus loin : les cellules géantes réticulo-histiocytaires perdent toujours leur pouvoir athrocytaire et parfois leur pouvoir phagocytaire.

Jusqu'à cette époque, les auteurs se divisaient en deux groupes, les uns admettant des relations étroites entre tous les leucocytes (*théorie uniciste* de Ranvier, Renaut, Hayem, Dominici), les autres, à la suite d'Ehrlich, admettant un *dualisme* fondamental (séparation des granulocytes et des lymphocytes).

Après les travaux de Michaelis et Wolf, la question a été reprise en vue d'intégrer les monocytes dans l'ensemble des leucocytes, mais, au moins au début, sans bases particulières. Les auteurs se groupaient alors en unicistes, trialistes (Schilling) et néo-dualistes (Naegeli), ces derniers admettant que les monocytes se rattachaient aux granulocytes. Quelques tentatives avaient cependant été faites pour étudier l'origine de ces monocytes, qui apparaissait surtout conjonctive à des auteurs tels que Patella, Benjamin, Rieux, Schilling (Mallory avait, déjà en 1898, signalé l'origine conjonctive possible de certains mononucléaires).

La question s'éclaira à la suite des travaux d'Aschoff et de Kiyono et on fut alors généralement d'accord pour faire des monocytes des leucocytes réticulo-endothéliaux, prenant la coloration vitale, équivalents aux histiocytes, mais à potentialités moins variées. Le trialisme sortait donc vainqueur de la lutte. La genèse réticulaire des monocytes a été, dans certains cas, suivie sur place (Schittenhelm 1925, Gounelle 1927).

Cependant, apparaissaient peu à peu les relations possibles entre tissus hémopoïétiques et système réticulo-histiocytaire. Ferrata décrivit deux éléments, l'hémohistioblaste et l'hémocytochrome, assurant cette liaison. Il transforma donc le trialisme en « unicisme à ramifications trialistes », en proposant la filiation suivante :



C'est à cette conception que se rallièrent Merklen et Wolf. L'hémohistioblaste se rapproche d'ailleurs beaucoup de l'histiocyte, ce qui fait que, en somme, Ferrata revient à l'hypothèse de Kiyono sur l'origine des monocytes. Quant à la filiation mésenchyme actif-tissus hémopoïétiques par l'intermédiaire de l'hémocytoblaste, elle reste encore hypothétique.

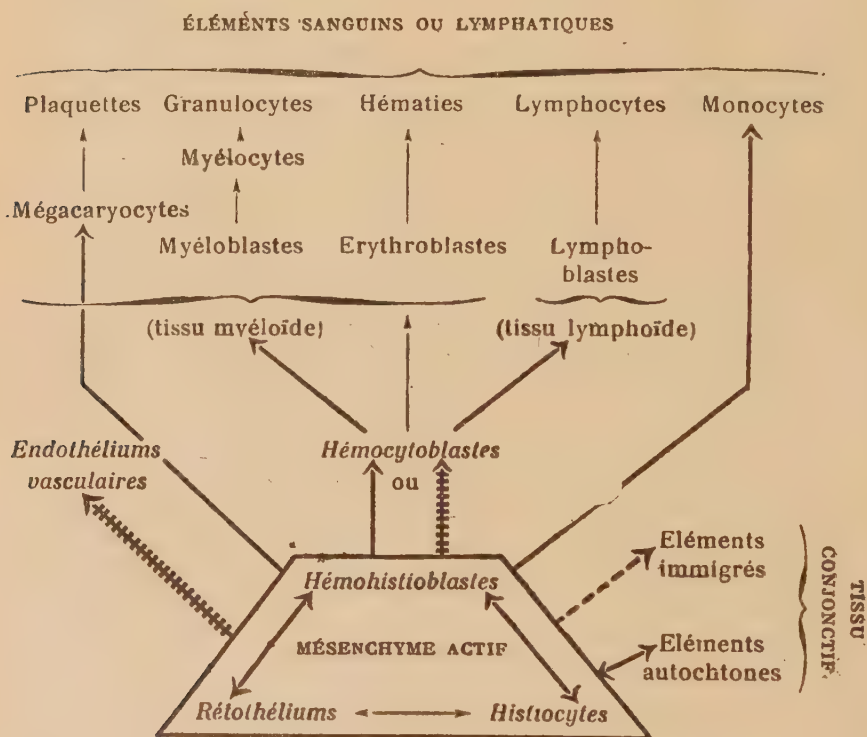
L'origine réticulo-histiocytaire des monocytes est admise aujourd'hui à peu près universellement. Néanmoins il existe quelques discordances. Celles-ci proviennent surtout de l'abus que l'on a fait du caractère phagocytaire pour identifier un élément au mésenchyme actif. Nous verrons au chapitre suivant la valeur qu'il faut accorder à ce caractère. De nombreux auteurs admettent aujourd'hui que des cellules très différentes peuvent phagocyter, donc que les macrophages ont de multiples origines et ne sont qu'un même aspect fonctionnel d'éléments très divers, entre autres le monocyte. C'est en se basant sur de tels arguments qu'Ogata rejette la théorie de l'origine réticulo-histiocytaire. Pour lui, les monocytes dériveraient de cellules-mères, les monoblastes, localisées dans la rate, qui représenteraient les cellules parenchymateuses de son tissu paramyéloïde.

Cependant de gros arguments sont encore en faveur de l'origine réticulo-histiocytaire (coloration vitale en particulier) et je retiendrai ici cette hypothèse, que la formation se fasse directement ou par l'intermédiaire des hémohistioblastes de Ferrata.

4. POSITION GÉNÉRALE DU MÉSENCHYME ACTIF PARMI LES ÉLÉMENTS MÉSENCHYMATEUX

Après cet exposé, quelque peu long et fastidieux, mais nécessaire, l'esprit doit se ressaisir et considérer la situation dans son ensemble, telle qu'elle est résumée dans le tableau IV.

Ce tableau représente le mésenchyme actif sous forme du triptyque rétothéliums-histiocytes-hémohistioblastes, chacune de ces formations n'étant en somme qu'un aspect différent d'une même chose. Cet ensemble présente des relations plus ou moins nettes avec deux tissus différenciés, le sang et les endothéliums vasculaires. Par contre une filiation réciproque s'affirme nettement avec certains éléments autochtones du tissu conjonctif, les fibrocytes qui, eux, sont beaucoup moins différenciés. Le système réticulo-histiocytaire correspond donc à un « nœud », une



- > Transformations certaines chez l'embryon et l'adulte.
- |||||> Transformation chez l'embryon.
- > Transformations probables.

TABLEAU IV

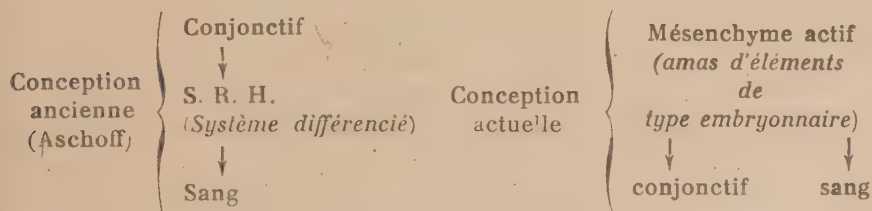
Relations entre les divers éléments du mésenchyme

« plaque tournante » du mésenchyme. Il assure la liaison entre ses différentes parties. Suivant l'expression imagée de Maximow, il constitue le « trait d'union entre le conjonctif et le sang ».

Seulement, et c'est là un point extrêmement important, ce « trait d'union », peut être conçu de différentes façons. Il peut correspondre à une étape de la différenciation amenant le conjonctif à l'état de sang, et il semble que c'est ainsi que le concevaient Aschoff et Kiyono. Il s'agissait là d'un ensemble bien défini d'éléments qui, bien que moins différenciés que les cellules sanguines, le seraient bien plus que les éléments conjonctifs, en somme d'un système au vrai sens du mot, le système réticulo-histiocytaire.

Bien qu'ils désignent les mêmes éléments, les termes de *mésenchyme actif* ou de *conjonctif histiocytaire*, marquent une évolution énorme dans les esprits. Ils ne désignent plus un ensemble bien différencié, mais au contraire une *masse de mésenchyme jeune, embryonnaire*. Le « trait d'union » ne marque plus une étape évolutive, mais indique simplement une origine commune. D'après cette conception, dont se réclament par exemple Oberling, Rouslacroix, Midy, ce n'est pas le conjonctif qui est moins différencié que le « système réticulo-histiocytaire », mais le « mésenchyme actif » qui l'est moins que le conjonctif.

Ces deux conceptions s'opposent nettement dans le schéma suivant :



De plus, comme le fait remarquer Rouslacroix, « il existe des degrés même dans l'indifférenciation ». Parmi les constituants du mésenchyme actif, les plus différenciés (ou plutôt les moins indifférenciés) sont ce que nous avons

appelé les rétothéliums (réticulums et endothéliums des sinusoides). L'élément vraiment originel, embryonnaire, est l'histiocyte (ou sa variété l'hémohistioblaste). C'est en définitive l'histiocyte qui, chez l'adulte, se rapprocherait le plus de la cellule mésenchymateuse primordiale apparaissant au stade blastula.

BIBLIOGRAPHIE

33. ALBERTINI (A. von). — Die « Flemmingschen Keimzentren ». *Zieglers Beiträge* **89**, 183-228. 1932.
34. ALFEJEW (S.). — Die embryonale Histogenese der Zellformen des lockeren Bindegewebes der Säugetiere. *Folia Haemat.* **30**, 111. 1924.
35. AMANO (S.). — Zur pathologischen Anatomie der Blutkrankheiten. Besonders über Gewebshyperplasie des hämatopoëtischen Organe. *Jap. J. of Med. Sc. V. Pathol.* **4**, 25-54. 1939.
36. AMANO (S.), HAGIO (K.) et KYO. — Embryonalhämatopoiese beim Menschen. *Acta Sch. Med. Univ. Imp. Kioto*, **23**, 38. 1939.
37. ARAI (S.). — Ueber die Entstehung der histiogenen Mastzellen. *Tohoku Ig. Kw. Z.* **8**, 433. 1925.
38. ASCHOFF (L.). — La question des monocytes au point de vue anatomique et particulièrement leurs relations avec le S.R.E. *Med. Welt*, **12**, 78. 1938.
39. ASCHOFF (L.) et KIYONO (K.). — Ueber Makrophagen. *Folia Haemat.* **15**, 149. 1913.
40. ASKANAZY (M.). — Ueber die Lymphfollikel im menschlichen Knochenmark. *Virchows Arch.* **220**, 257-274. 1915.
41. BABÈS (A.). — L'origine des monocytes et leurs rapports avec le S.R.E. *C. R. Soc. Biol.* **100**, 911. 1929.
42. BARTOLI. — Ricerche sperimentale sui mastociti. L'azione del glucosio sui mastociti mesenterici di lapo albino. *Monit. zool. ital.* **49**, 116-133. 1938.
43. BENJAMIN. Die grossen Mononuklearen. *Folia Haemat.* **7**, 1909.
44. BERGHE (L. van den), GAVRILOV (W.) et BOBKOFF (G.). — Observations sur la moelle osseuse en culture de tissus. *C. R. Soc. Biol.* **129**, 51-52. 1938.
45. — Culture en goutte pendante de lymphocytes humains. *C. R. Soc. Biol.* **129**, 53-55. 1938.

46. BEST (C.-H.). — Heparin and thrombose. *British Med. J.* 977-981, 1938.
47. BIZZOZERO. — *Arch. Ital. Biol.* **19**, 1939.
48. CARREL (A.). — La membrane ondulante des monocytes et des macrophages. *C. R. Soc. Biol.* **94**, 1345, 1926.
49. CAZAL (P.). — L'origine des plaquettes sanguines. *Biol. Med.* **31**, 257-271, 1941.
50. — Mastocytes, mastocytoses, histamine et héparine. *Soc. Sc. Méd. et biol. Montpellier*, 30 janvier 1942.
51. CELESTINO DA COSTA (A.). — Eléments d'embryologie. Paris, Masson, 1938.
52. CHALIER (J.) et LEVRAT (M.). — La grande éosinophilie sanguine. Insuffisance splénique éosinophilique. *Le Sang.* **5**, 1-38, 1931.
53. DOWNEY (H.). — Die Entstehung von Mastzellen aus Lymphocyten und Plasmazellen. *Verhandl. d. dtisch. Anat. Gesellschaft.* 25^e Tagung, 74, 1911.
54. DOWNEY (H.) et WEINDENREICH (F.). — Ueber die Bildung der Lymphocyten in Lymphdrüsen und Milz. *Archiv. f. mikr. Anat.* **86**, 1912.
55. EHRLICH (P.). — Beiträge zur Kenntnis der Anilinfärbungen. *Archiv. f. mikr. Anat.* **13**, 263, 1877.
56. — Beiträge zur Kenntnis der granulierten Bindegewebszellen. *Arch. f. Anat. u. physiol., physiol. Abt.* **166**, 1879-1880.
57. — Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin, Hirschwald 1891.
58. FERRATA (A.). — Ueber die Klassifizierung der Leucocyten des Blutes. *Folia Haemat.* **5**, 1908.
59. FERRATA (A.) et NEGREIROS-RINALDI. — Emoistioblasti e monociti nella milza malarica. *Haemat.* **1**, 1920.
60. FIRKET (J.). — Recherches sur la régénération des plaquettes. *C. R. Soc. Biol.* **87**, **84**, 1922.
61. — Recherches sur la régénération des plaquettes dans l'intoxication par la saponine et après défibrination du sang. *Arch. Biol.* **1**, 1922.
62. FIRKET (J.) et BOUILLE (J.). — Recherches sur le rôle phagocytaire des mégacaryocytes du tissu myéloïde. *Ann. Anat. path.* **2**, 289, 1925.
63. FIRKET (J.) et CAMPOS (E.-S.). — Generalized megalocaryocytic reaction to saponin poisoning. *Bull. of the Johns Hopkins hosp.* **33**, 271, 1922.
64. FLEMMING. — *Arch. f. mikr. Anat.* **24**, 50, 1885.
65. FRANK (E.). — Die hämorrhagischen Diathesen. In *Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe*, de Schittenhelm. Berlin, Springer 1925 (**2**, 289-472).
66. GOLDNER (J.). — Sur la néoformation des capillaires dans les tissus inflammatoires. *Ann. Anat. Path.* **11**, 461-481, 1934.

67. GOMARASCA. — Intorno alla natura chimica dei granuli delle Mastzellen. *Boll. Soc. ital. Biol., Sper.* **12**, 182, 1937.
 68. GOUNELLE (H.). — Contribution expérimentale à l'histogénèse du monocyte à partir du SRE. *Thèse Strasbourg* 1927.
 69. — La production expérimentale et l'histogénèse du monocyte à partir du SRE. *Paris Méd.* **69**, 224, 1928.
 70. GROLL (H.) et KRAMPF (F.). — Involutionsvorgänge an den Milzfollikeln. *Zentralb. f. allg. Path. und path. Anat.* **31**, 145-158, 1920.
 71. HAGIO (K.). — Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Gewebshyperplasie der blutbildenden Organe VI. Thrombocytoblastose. *Jap. J. of Med. Sc.; V. Path.* **4**, 177, 1939.
 72. HAYASHI (K.). — Sur l'érythropoïèse surrénale expérimentale chez le cobaye splénectomisé. *C. R. Soc. Biol.* **111**, 712, 1932.
 73. HELLMANN (T.). — Studien über das lymphoïde Gewebe. *Zieglers Beiträge*, **68**, 333, 1921.
 74. HERZOG (F.). — Weitere Untersuchungen über die phagocytären Funktionen der Gefäßendothelien. *Arch. f. experim. Path.* **112**, 39-55, 1926.
 75. HOLMGREN (H.). — Funktion und Chemie der Ehrlichschen Mastzellen. *Verhandl. d. dtsh. Anat. Gesellsch.* 45. Tagung Königsberg, 31-38, 1938.
 76. HOLMGREN (H.) et WILANDER (O.). — Beitrag zur Kenntnis der Chemie und Funktion der Ehrlichschen Mastzellen. *Zeits. f. mikr. anat. Forsch.* **42**, 242-278, 1937.
 77. JORPES (E.) et BERGSTRÖM. — Heparin : a mucoitin-polysulfuric acid. *J. of Biol. Ch.* **118**, 447, 1935.
 78. JÜRGENS (R.) et GRAUPNER (H.). — Darstellung eines Entwicklungssystems der Thrombocyten. Zugleich ein Beitrag über das « Blutplättchenbild » der Blutkrankheiten. *Folia Haemat.* **57**, 263-282, 1937.
 79. KAZNELSON. — Ein Beitrag zur Wrights Theorie der Blutplättchenentstehung. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* **126**, 122, 1917.
 80. LIVADAS. — Ueber die Morphologie und Histogenese der Blutplättchen. *Folia Haemat.* **56**, 347, 1937.
 81. MAGAYO. — Studien über Gewebsmastzellen. *Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.* **43**, 289, 1928.
 82. MALYSCHEW. — Ueber die Rolle der Kupfferschen Zellen bei aseptischer Entzündung der Leber. *Zieglers Beitr.* **78**, 1, 1927.
 83. MARCHAND (F.). — *Verhandl. d. dtsh. path. Gesellsch.* 1913.
 84. MATSUI. — Ueber die Gitterfasern der Milz unter normalen und pathologischen Verhältnissen. *Zieglers Beitr.* **60**, 271, 1914-1916.
- MAXIMOW (A). — Voir 16.

85. — Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. VI Ueber Blutmastzellen. *Archiv. f. mikr. anat.* **83**, 247, 1913.
86. — Les relations des cellules sanguines avec le tissu conjonctif et avec l'endothélium. *Ann. Anat. path.* **4**, 701, 1927.
87. — Bindegewebe und blutbildende Gewebe. In *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, de von Möllendorf. Berlin, Springer 1927 (2 (1) 232-583).
88. MEDLAR (E.-M.). — Studies of megacaryocyte in circulating blood or rabbits inoculated with benzol and with saponin. *Folia Haemat.* **53**, 397-406, 1935.
89. MERKLEN et WOLF. — Le monocyte. *Ann. anat. path.* **4**, 621, 1927.
90. — Monocytes, monocytoses, leucémies à monocytes. Trialisme leucocytaire. *Presse méd.* **145**, 1927.
91. — La libération globulaire. Corrélations fonctionnelles entre la moelle et le sang. *Presse méd.* **329**, 1930.
- METCHNIKOFF. — Voir 17.
92. MICHAELIS et WOLF. — Ueber Granula in Lymphocyten. *Virchows Arch.* **167**, 1902.
93. NAEGELI (O.). — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin, Springer 1931.
94. NAKAGAWA. — Histologische Einteilung der Lymphknötchenformen und deren Wechselbeziehungen. *Jap. J. of Med. Sc. V. Pathol.* **3**, 119, 1938.
95. NAKAJIMA (Y.). — Etudes sur les Mastzellen tissulaires. *Jikken Ig. Z.* **12**, 311, 1938.
96. OGATA (T.). — Untersuchungen über die Herkunft der Blutplättchen. *Ziegler's Beitr.* **52**, 192-201, 1912.
97. ONO (K.). — Ueber die sogenannte « Flemmingschen Keimzentren » 226 *Sitz. d. Kaiserl. Kyushu-Univ. zu Fukuoka*, 22 novembre 1934. Cf. *Fukuoka Acta medica*, **28**, 22, 1936.
98. OPPEL (Von). — Ueber die Gitterfasern der menschlichen Leber und Milz. *Anat. Anz.* **6**, 165, 1891.
99. PAOLUCCI. — Sur le SRH de Goldmann dans le cal osseux et sur la fonction phagocytaire des mégacaryocytes. *Ann. ital. di Chirurgia.* **9**, 1012-1030, 1930.
100. PATELLA (V.). — Genèse endothéliale des leucocytes mononucléaires du sang. Sienne, 1910.
101. — La genèse endoteliale dei monociti delle forme di passaggio e dei cosiddetti linfociti del sangue. *Haematologica.* **4**, 39, 1923.
102. RIEUX (J.). — Du grand mononucléaire du sang et de ses variations dans les divers états pathologiques. *Folia Haemat.* **10**, 209, 1910.
103. RIOPELLE. — Sur un cas de myxome du cœur avec érythro-poïèse locale. *Ann. anat. path.* **14**, 725, 1937.

104. ROHR et KOLLER. — L'origine des thrombocytes. *Klin. Woch.* 1549, 1936.
105. RÖSSLE et YOSHIDA. — Das Gitterfaserngerüst der Lymphdrüsen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. *Zieglers Beitr.* 45, 100, 1909.
106. ROTTER (W.). — Ueber die Sekundärknötchen in den Lymphknoten. *Virchows Arch.* 265, 596-616, 1927.
107. SABIN (F.), DOAN (C.-A.) et CUNNINGHAM (R.-S.). — Discrimination of two types of phagocyte cells in the connective tissues. *Contrib. to embryol. Carnegie inst. of Washington*, 1925.
108. SCHENKER (P.). — Ueber die plättchenbildende Funktion der Megakaryocyten. *Folia Haemat.* 63, 223-247, 1939.
109. SCHILLING (V.). — Die Lösung der Blutplättchenfrage und ihre Ergebnisse für Klinik und Pathologie. *Dtsch. med. Woch.* 1354, 1918.
110. SEELIGER et GORKE. — Das Verhalten von Thrombozyten nach intravenöser Zufuhr von Witte Pepton. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* 24.
111. SEEMAN (G.). — Ein einfaches Schema der Blutbildung. *Klin. Woch.* 7, 1855-1857, 1928.
112. SPADOLINI (I.). — Sui fenomeni di disintegrazione cellulare nel SRE. *Bull. Soc. Biol. Sper.* 6, 846 et 649, 1931.
113. —. Quelques nouveaux aspects fonctionnels du SRE. *Le Sang*, 7, 653, 1933.
114. WRIGHT. — Die Entstehung der Blutplättchen. *Virchows Arch.* 186, 55, 106.

CHAPITRE III

APERÇU SUR LA PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE DU MESENCHYME ACTIF

- I. *Colloïdopexie, phagocytose et fonction antixénique : colloïdopexie ou athrocytose, phagocytose, blocage du système réticulo-histiocytaire, rôle dans l'immunité et l'anaphylaxie.*
- II. *Actions métaboliques : substances minérales et catalyseurs. glucides, lipides, protides, produits de l'hémolyse.*
- III. *Phénomènes de compensation et de régulation : phénomènes de compensation, régulation endocrinienne, régulation nerveuse.*

Si les principaux systèmes ou appareils de l'organisme ont été d'abord décrits et individualisés sur des bases anatomiques, il n'en est pas de même du système réticulo-histiocytaire. Formé d'éléments en apparence disparates, répartis çà et là dans l'organisme, ce système n'a été individualisé au début que par un caractère physiologique fondamental : la coloration vitale ou, comme l'on dit actuellement, la fixation vitale, la colloïdopexie. D'autres particularités physiologiques communes à ces éléments sont venues confirmer par la suite cet essai synthétique.

Ainsi, pour rester dans une ordination logique, un exposé sur le système réticulo-histiocytaire devrait débiter par des considérations physiologiques. Si je ne l'ai pas fait ici, c'est pour rester dans les conceptions classiques de la description d'un appareil. Ce que l'exposé perd en logique, il le gagne en clarté.

Je ne pourrai faire mieux, au début de ce chapitre, que

de rappeler l'ouvrage fondamental de Du Bois sur la physiologie du système réticulo-endothélial, ouvrage auquel j'ai fait de larges emprunts. Les exposés d'Oberling, de Schittenhelm, de Verne, de Rouslacroix, de Midy, de Morais et de Pittaluga sont aussi de bonnes mises au point. Je ne pourrai ici qu'en donner un aperçu d'ensemble.

Comme dans tous les autres chapitres de physiologie, l'on doit distinguer à propos du mésenchyme actif, d'une part ses fonctions, d'autre part la régulation de son activité fonctionnelle.

Parmi les fonctions réticulo-histiocytaires, il en est un premier groupe où le mésenchyme actif agit par *transformation de ses éléments*. C'est ainsi qu'il joue un rôle *cytopoïétique*, par formation de certains éléments sanguins (monocytes, plaquettes, peut-être séries myéloïdes et lymphoïdes par l'intermédiaire de l'hémocytoblaste). J'ai assez insisté sur ce sujet au chapitre précédent pour ne pas y revenir ici. D'autre part, en plus de la transformation hématiche, les cellules réticulo-histiocytaires peuvent se transformer en éléments conjonctifs et jouent ainsi un grand rôle dans certains phénomènes de *fibrose*. Cette question trouvera mieux sa place dans la partie pathologique, lors de l'exposé des fibro-réticuloses.

Reste l'ensemble des fonctions où le mésenchyme actif intervient par l'*activité physiologique propre de ses éléments*, et non plus par leur transformation. Ici deux groupes s'individualisent : un groupe de fonctions *antixéniques*, auquel se rattache la fixation vitale, et qui sera envisagé dans le paragraphe 1^{er}, et un groupe de fonctions *métaboliques*, auquel sera consacré le paragraphe 2.

Enfin, dans le troisième et dernier paragraphe seront exposés les phénomènes de *corrélation fonctionnelle* entre les divers territoires réticulo-histiocytaires, ainsi que la *régulation* de leur activité.

1. COLLOIDOPEXIE, PHAGOCYTOSE ET FONCTION ANTIXENIQUE

Si l'on met en présence une cellule quelconque et une solution colorante, plusieurs éventualités peuvent se produire :

1° Si la cellule est déjà morte, ou si elle est tuée par la toxicité du colorant, elle se colore soit en totalité, soit en partie (noyau ou cytoplasme). C'est là le principe de toutes les colorations histologiques courantes.

2° Si la cellule est et reste vivante, elle peut se trouver absolument séparée du colorant par sa membrane. Chacun reste de son côté et rien ne se passe.

3° Dans certains cas le protoplasme peut être traversé par le colorant sans que celui-ci le colore. La traversée est mise en évidence par le fait que les vacuoles, contenant soit des restes digestifs, soit des débris cellulaires morts, prennent la coloration. C'est le cas des colorations classiques de protozoaires par le rouge neutre. On la nomme coloration vitale, mais à tort : il s'agit d'une fixation du colorant par des éléments morts à travers un protoplasme vivant. Le terme exact est celui de *coloration transvitale* (c'est en somme ce que Bratiano et Guerriero nomment une « erreur post-vitale »).

4° Enfin le colorant en solution colloïdale peut flocculer en grains colorés dans le cytoplasme même de la cellule, et c'est alors une *coloration vitale* vraie.

C'est cette coloration vitale qui a été à l'origine de la conception d'Aschoff, les éléments de son système étant caractérisés par le fait qu'ils prennent les colorants vitaux dont les plus usuels sont le carmin lithiné, le bleu trypan, le bleu d'isamine, le bleu de pyrrol, le rouge Congo.

On s'est rapidement aperçu que cette coloration vitale n'était qu'un cas particulier du phénomène de « fixation vitale » ou « colloïdopexie » (nommé encore athrocytose) :

de nombreuses solutions colloïdales, outre les colorants vitaux, peuvent flocculer dans le cytoplasme des cellules. C'est ainsi que cette colloïdopexie peut être réalisée avec des métaux colloïdaux (fer, argent, cuivre, thorium, etc.) et d'autres suspensions colloïdales (encre de Chine, lipoïdes, albumines, etc.).

Les résultats expérimentaux de la fixation vitale ne sont d'ailleurs pas uniformes. Ils varient et suivant la substance employée et suivant l'état des éléments réticulo-histiocytaires.

Une condition nécessaire pour la fixation vitale est que les produits utilisés se comportent comme des *colloïdes électro-négatifs*. Seuls les colorants vitaux acides (carmin lithiné, bleu trypan, bleu de pyrrol, encre de Chine) remplissent cette condition (1). C'est cette condition fondamentale qui a fait comparer, par Schulemann et Evans, le système réticulo-histiocytaire à l'« anode de l'organisme ».

Autre condition : la *taille des micelles colloïdales*. Plus elles sont fines, plus la coloration est diffuse ; l'encre de Chine, à grosses micelles, se fixe uniquement dans la moelle osseuse, la rate et les ganglions lymphatiques. Le carmin lithiné, plus fin, va jusqu'aux cellules de Kupffer et parfois jusqu'aux histiocytes du tissu conjonctif. Le bleu pyrrol, à micelles encore plus fines, pénètre dans les endothéliums vasculaires. Enfin d'autres colorants extrêmement dispersés, tels que le « patent Blau n° 5 » sont éliminés avant même d'avoir pu être fixés.

Les doses employées interviennent aussi. D'une façon générale, l'on peut dire que plus la dose employée est forte, plus le colorant diffuse. Aux fortes doses, il colore non seulement les éléments réticulo-histiocytaires, mais aussi des formations les plus diverses. Glasunow est ainsi arrivé à colorer la plupart des épithéliums avec du bleu

(1) Les colorants vitaux basiques tels que le rouge neutre, le bleu de méthylène, le bleu crésyl, le vert Janus, etc., nécessitent, pour se fixer, un substratum spécial (vacuoles, mitochondries). Ce sont en réalité, non des colorants vitaux, mais des colorants *trans-vitaux*.

trypan. D'autre part, les fortes doses peuvent, par la toxicité propre des substances employées, amener des destructions tissulaires et fausser ainsi les résultats.

La *toxicité* des colorants joue en effet un grand rôle. Bien que les produits utilisés ne tuent pas immédiatement la cellule et qu'ils réalisent une coloration vitale au sens strict du mot, la plupart d'entre eux sont, comme Dustin l'a montré, des poisons caryoclasiques et influent donc ainsi considérablement sur l'avenir de la cellule. Ne seraient dépourvus de cette action caryoclasique, à part une encre de Chine « idéalement pure » (Dustin) qui ne peut être obtenue dans la pratique, que deux substances : le rouge Congo (Adler et Reimann) et la chlorophylle (Zylberszac). Encore faut-il qu'elles soient employées à des doses convenables.

Le *mode d'injection* influe aussi sur les résultats. Un colorant introduit par voie intraveineuse se fixe tout d'abord sur les rétothéliums baignés par le sang, ensuite il traverse les endothéliums et va dans les rétothéliums lymphatiques et les histiocytes conjonctifs. Inversement, si le colorant est introduit en dehors de la circulation sanguine (injection sous-cutanée ou intra-péritonéale), il va d'abord dans les histiocytes conjonctifs et les tissus lymphatiques locaux, puis dans le sang et les rétothéliums baignés par le sang. Cette constatation, malgré son apparence banale, est extrêmement importante. J'y reviendrai dans la quatrième partie de cet ouvrage.

Enfin le *sort* des substances fixées varie aussi selon les cas. Certains colorants, qui ne sont pas alors de bons colorants vitaux, se transforment plus ou moins rapidement, une fois fixés, en dérivés incolores, les leucobases. Cette transformation est provoquée par le pH et le rH des cytoplasmes, et s'opère presque immédiatement. Le sort ultérieur des substances fixées est aussi variable ; elles peuvent être peu à peu éliminées, ou bien rester indéfiniment dans les éléments où elles se sont fixées. C'est

surtout la chlorophylle qui possède cette dernière propriété au maximum, puisque Zylberszac l'a retrouvée dans des cellules de Kupffer des mois après son injection.

★★

Souvent confondue à tort avec la colloïdopexie, la *phagocytose* est un phénomène tout différent. Si la plupart des éléments réticulo-histiocytaires cumulent ces deux pouvoirs, il en est qui n'en possèdent qu'un seul. Par exemple, les cellules rétothéliales fixes ne peuvent phagocyter. Pour le faire, elles doivent se libérer et se transformer en histiocytes.

La colloïdopexie ou athrocytose n'est qu'une floculation de colloïdes dans le cytoplasme. La cellule ne semble pas y prendre une part active, ou plutôt, s'il y a un « acte », il n'y a pas de « geste ». La phagocytose, elle, est un « geste » qui nécessite une transformation morphologique de la cellule. Elle est dynamique alors que la colloïdopexie était statique. De plus, elle se poursuit par une transformation physico-chimique des produits phagocytés, transformation due à une sécrétion de la cellule. Enfin, comme autre différence, la phagocytose s'adresse à des particules plus grosses que les micelles colloïdales : les deux phénomènes se passent à des échelles différentes, l'un à l'échelle micellaire, l'autre à l'échelle cellulaire.

C'est Metchnikoff qui décrivit le premier la phagocytose et qui nomma *macrophages* les éléments en activité phagocytaire. Ceux-ci se reconnaissent à leurs grandes dimensions et à leur cytoplasme bourré de vacuoles contenant des particules diverses.

L'étude des macrophages, qui s'est révélée par certains côtés pleine d'intérêt, a jeté une grande confusion dans la notion de système réticulo-histiocyttaire. On s'est vite aperçu en effet que le pouvoir phagocytaire n'était pas réservé aux constituants fondamentaux de ce système,

mais s'étendaient à de nombreux autres éléments (cellules du revêtement alvéolaire des poumons, polynucléaires, etc.). Fallait-il donc étendre pour cela le domaine du mésenchyme actif ? Les réponses ont été différentes.

Il semble que l'on s'oriente plutôt à l'heure actuelle vers la dissociation du groupe des macrophages (Brattiano et Llombart, Ogata). Ceux-ci ne représentent plus une catégorie spéciale de cellules, mais ne sont qu'un même aspect fonctionnel d'éléments divers. Il y a simplement similitude par convergence.

En définitive, si un macrophage quelconque, c'est-à-dire une cellule en activité phagocytaire, appartient probablement au système réticulo-histiocytaire, cela est loin d'être certain et doit être vérifié par d'autres moyens.

Si la colloïdopexie représente une fonction antixénique à l'échelle colloïdale, « micro-antixénique » pourrait-on dire, la phagocytose représente cette fonction à l'échelle cellulaire ; on pourrait la qualifier de fonction « macro-antixénique ». Son rôle fondamental est, comme l'a montré Metchnikoff un rôle antimicrobien et antiparasitaire. A l'état normal elle s'exerce surtout dans la rate où se fait la destruction habituelle des hématies, ou plutôt la résorption des hématies mortes et, ultérieurement, la réutilisation de leurs matériaux constitutifs. Cette érythrolyse, qui peut être accentuée dans des circonstances pathologiques, est un aspect fonctionnel extrêmement important du système réticulo-histiocytaire.

**

L'exercice par les éléments du mésenchyme actif des deux fonctions précédemment étudiées, colloïdopexie et phagocytose, aboutit en fin de compte à l'accumulation de substances étrangères dans leur cytoplasme. Cette accumulation a évidemment une limite. Quand elle est atteinte, quand tout le cytoplasme est bourré de substances étrangères, l'activité de la cellule, au moins en ce qui

concerne ces deux fonctions, est arrêtée. On dit que la cellule est « bloquée ». Le « *blocage* » du système réticulo-histiocytaire consiste à saturer ainsi tous ses éléments et à en paralyser l'activité fonctionnelle sans pour cela les détruire.

Cette notion, en apparence simple, s'est heurtée à de grosses difficultés. A l'heure actuelle, elle a subi quelques restrictions.

A l'échelle de la cellule, il ne semble pas qu'un élément « bloqué » voit ses activités physiologiques entièrement paralysées. Il existe, là comme ailleurs (par exemple dans la cellule hépatique) une dissociation importante des fonctions ; un trouble dans une fonction n'entraîne pas nécessairement un trouble dans les autres. Le blocage n'arrêterait que la fonction péxique et le pouvoir de mobilisation. Et encore certaines expériences ont montré que parfois une cellule bloquée peut fixer encore d'autres substances. Ces expériences, dites de « contre-blocage » sont faciles ; il suffit, après avoir réalisé un blocage, d'injecter une autre substance normalement fixée (par exemple encre de Chine et bismuth, carmin lithiné et encre de Chine). Il est cependant des cas où le contre-blocage ne se produit pas, où les fonctions de la cellule semblent bien paralysées. Mais n'y a-t-il pas plus ? Beaucoup d'auteurs, à la suite de Schulemann, pensent qu'il n'y a pas blocage temporaire des activités, mais intoxication définitive de la cellule.

Si l'on passe maintenant à l'échelle de l'organisme, il ne semble pas qu'un blocage complet du système réticulo-histiocytaire soit possible. Dès l'injection de la substance blocante, les histiocytes tissulaires prolifèrent à tel point qu'il existe toujours des éléments à cytoplasme vide. C'est ce que Noël, Dechaume, Guichard et Croizat nomment une *suractivité prolifératrice de compensation*. En définitive, au lieu d'être sidéré dans son fonctionnement, le mésenchyme actif est au contraire stimulé.

Malgré toutes ces restrictions, il reste quelque chose de

la notion de blocage. Le blocage existe incontestablement à condition de l'envisager comme un *phénomène local*, et non généralisé à tout l'organisme, et *partiel*, n'arrêtant pas toutes les activités réticulo-histiocytaires, mais les diminuant seulement. D'autre part, ce phénomène évolue dans le temps : le blocage vrai n'est que *momentané*. Il disparaît rapidement par suite de l'élimination plus ou moins rapide de la substance blocante, et des phénomènes inverses lui succèdent. Ce qui fait qu'au bout d'un certain temps, le blocage est remplacé par une sur-activité réticulo-histiocytaire.

Le phénomène de blocage n'est pas seulement, comme on pourrait le croire, une constatation expérimentale. A l'état normal, il existe toujours une partie du mésenchyme actif qui est bloquée, soit par des produits de désintégration des hématies (pigments ferriques), soit par certaines poussières (par exemple dans les ganglions anthracosiques). C'est ce que Bratiano et Llombart nomment le *blocage physiologique*. A l'état pathologique enfin, certaines affections du système réticulo-histiocytaire sont caractérisées par une accumulation considérable de substances diverses dans celui-ci. Elles réalisent un *blocage pathologique* qui sera envisagé plus longuement dans la deuxième partie.

**

Athrocytose et phagocytose ne résument pas toute la fonction antixénique du mésenchyme actif. Celui-ci joue aussi un rôle dans les phénomènes d'*immunité* et d'*anaphylaxie* par la formation d'anticorps.

On connaît par exemple la disparition de l'immunité naturelle du rat pour les Bartonella après splénectomie. De même l'immunité de la poule pour le bacille du charbon disparaît après blocage à l'encre de Chine (Singer). Dans une étude récente, Latten se prononce en faveur d'une diminution de l'immunité après splénectomie.

Cary a montré d'autre part que la production d'anticorps et l'adsorption de toxines étaient les plus actives dans les organes les plus riches en tissu réticulo-histiocytaires (rate en particulier). Cette formation d'anticorps a été explorée par de nombreux auteurs au moyen d'injections de colorants vitaux. A petites doses, elles entraînaient une augmentation de la production d'anticorps, à fortes doses (avec blocage), une inhibition. Le procédé d'excitation avait d'ailleurs été déjà employé par Ramon (comme l'a fait remarquer Roussac) pour produire des antitoxines tétaniques ou diphtériques ; il injectait des anatoxines immunisantes associées, pour augmenter le taux des antitoxines, d'abord avec des émulsions microbiennes, ensuite avec des colloïdes à grosses micelles comme le tapioca.

D'autres procédés ont été mis en œuvre pour prouver cette production d'anticorps ; Amako greffe sur un animal intact une rate d'animal immunisé et les anticorps apparaissent dans le sang du premier. Lehmann et Tammann montrent que des greffes étrangères de peau chez des souris blanches prennent bien mieux si ces dernières sont bloqués au préalable par du bleu trypan.

D'après Jungeblut, le mésenchyme actif jouerait aussi un rôle dans l'utilisation des antitoxines (au cours de l'immunité passive). Du Bois l'explique par une transformation des albumines immunisantes.

L'étude de l'immunité locale après injection de colloïdes donne les mêmes résultats que précédemment : Katsunuma et Sumi la trouvent augmentée après une injection d'encre de Chine, diminuée après plusieurs injections.

En ce qui concerne l'anaphylaxie, tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître qu'un blocage, pratiqué avant l'injection déchainante, atténue sensiblement le choc. De même le blocage pratiqué avant l'injection préparante diminue la sensibilisation, et le choc qui se réalise par la suite (alors qu'il n'y a plus blocage) est léger et atypique.

D'après Moldovan, cette action désensibilisante du système réticulo-histiocytaire serait due à une sécrétion hormonale (« réticuline M »). Cette opinion n'a pas encore reçu de confirmation.

2. ACTIONS METABOLIQUES

Le mésenchyme actif, interposé entre les tissus et le sang, prend part à tous les échanges et a une action sur la plupart des métabolismes, minéraux ou organiques. Ces actions seront examinées successivement.

Saxl et Donath furent les premiers à montrer l'action du mésenchyme actif sur le métabolisme de l'eau. Ils mirent en évidence l'hydrophilie normale de ce tissu. Le blocage (ou la splénectomie, d'après Fujita) entraîne une persistance nette de la dilution sanguine après injection intraveineuse d'eau. En plus de cette action directe, il existerait aussi une action indirecte par l'intermédiaire des protéines et de leur tension osmotique (Du Bois).

L'action sur les sels minéraux a surtout été étudiée pour le calcium : le tissu splénique le fixerait, d'après Abelous, Argaud et Soula. Cette action sur le calcium influe peut-être à son tour sur la coagulation sanguine. Gueyland a signalé le rôle de la rate dans les échanges minéraux qui servent aux poissons à s'adapter à la pression osmotique ambiante.

L'hémolyse, qui se fait dans tout l'ensemble du mésenchyme actif, mais plus particulièrement dans la rate, libère de nombreuses substances qui seront métabolisées par la suite : soufre, fer, pigments porphyriques. Ces derniers seront envisagés plus loin, à propos du métabolisme des protides.

C'est ainsi que la rate joue un rôle considérable dans le métabolisme du fer. Elle fixe le fer qui provient de l'hémolyse ou des apports alimentaires. Cette fixation se

fait le plus souvent sous forme de composés organiques décelables seulement à l'analyse chimique. Quand l'apport (hémolyse exagérée) est plus intense, le fer apparaît sous forme minérale et peut se mettre en évidence par des réactions histochimiques (méthode de Perls). Après blocage ou splénectomie, l'organisme ne retient que peu de fer et l'élimination en augmente considérablement. Le fer fixé par le système réticulo-histiocytaire est utilisé à nouveau, en particulier par la moelle osseuse. Il est probable que le transport de la rate à la moelle osseuse s'effectue sous forme d'albuminates de fer solubles. La fonction de la rate serait donc double :

— désintégration des produits ferriques jusqu'à libération du fer minéral,

— métabolisation du fer minéral à l'état d'albuminates qui seraient libérés dans le sang.

En cas d'hémolyse exagérée, la première réaction a une vitesse plus grande que la seconde et le fer minéral s'accumule.

Le métabolisme des infiniment petits chimiques de l'organisme, des *substances catalytiques*, est lui aussi probablement modifié par le système réticulo-histiocytaire. Il agit en effet sur les vitamines (Gugliucci, Hirt et Wimmer) et sur les diastases sanguines (Papayanonopoulos et Gülzow).

★★

L'action du mésenchyme actif, de la rate en particulier, sur le métabolisme des *glucides*, est assez bien connue à l'heure actuelle.

Les premiers travaux sur ce sujet (Noma, Demant) ont montré que le blocage ou la splénectomie entraîne une hyperglycémie. Ces constatations ont été confirmées par la suite. L'hyperglycémie peut atteindre jusqu'à 65 % du taux initial.

L'hyperglycémie provoquée est, elle aussi, beaucoup

plus marquée après blocage, d'après Marx. Ce même auteur a d'ailleurs constaté que le trouble engendré par cette épreuve disparaît après injection d'extraits de rate.

Fiessinger et Cattan pensent aussi à l'existence d'une substance hypoglycémiante, glycolytique, présentant certaines analogies avec l'insuline, dans les extraits spléniques. S'agit-il d'une véritable hormone ou de ferments endocellulaires mis en liberté dans l'extrait ?

Dans le même ordre d'idées, Escudero met en évidence, après une pancréatectomie progressive, le rôle vicariant du mésenchyme actif. La disparition du pancréas, à condition qu'elle soit lente, n'entraîne pas l'apparition de diabète (même après 18 mois). Cependant le diabète apparaît chez les animaux dépancrétés dès l'ablation de la rate.

Koster, Goldzieher et Collens ont observé des modifications fonctionnelles dans les cellules de Kupffer après injections de sucre, au cours d'interventions abdominales.

Enfin, Fiessinger et Martinetti ont montré que le blocage entraîne des troubles dans la traversée du lévulose et du galactose, plus marqués que dans celle du glucose. Cela peut s'expliquer par le fait que, en ce qui concerne les deux premiers sucres, le mésenchyme actif entre aussi en jeu par son rôle antixénique.

**

En ce qui concerne l'action sur le métabolisme des *lipides*, les études ont surtout porté sur le *cholestérol*.

Des expériences de surcharge ont été tentées avec succès par Chaladow et par Anitschkow et ses élèves. Ce dernier soumettait des lapins à une nourriture formée exclusivement de cholestérol. Il a constaté l'accumulation de cette substance dans tous les éléments réticulo-histiocytaires. Ceux-ci d'ailleurs devenaient énormes et se libéraient par transformation en histiocytes. Leur cytoplasme prenait un aspect spumeux caractéristique, assez analogue à celui des lipophages observés au cours des lipoïdoses.

Les résultats obtenus par blocage ou splénectomie sont assez discordants. Certains auteurs obtiennent par ces procédés une hypercholestérolémie (Gœbel et Gnoinski, Layani et Durupt), ce qui serait en faveur d'une fonction cholestérolitique ou cholestéropexique. De même, Lambin et Steenhoudt, stimulant le mésenchyme actif par de légers blocages répétés, entravent l'apparition de l'hypercholestérolémie alimentaire.

Par contre, Abelous, Argaud et Soula obtiennent une hypocholestérolémie par blocage ou splénectomie, ainsi que Bagnèresi, et concluent à une action cholestérogène, qui se manifesterait d'ailleurs aux dépens des graisses (soit par libération du stérol de ses combinaisons, soit par synthèse vraie). Mieux encore, les ferments cholestérogènes pourraient sortir de la cellule qui leur a donné naissance et agir en dehors d'elle, réalisant ainsi une véritable sécrétion interne (Abelous, Argaud et Soula, Argaud et Soula, Rosenblum et Sapiro).

Si l'on s'en réfère à ce qui se passe lors de l'hémolyse où il y a, incontestablement, mise en liberté de cholestérol, il semble que le mésenchyme actif possède à la fois une fonction cholestérogène, et, ce qui est bien montré par les expériences d'Anitschkow, une fonction cholestéropexique. Cette dernière n'apparaîtrait qu'en cas d'hypercholestérolémie. Ce serait en quelque sorte un volant régulateur analogue à ce que réalise le foie pour les glucides.



Sauf en ce qui concerne certains produits de leur catabolisme (pigments tétrapyrroliques en particulier), l'action sur les *protides* est moins bien connue. Les recherches sont, d'une façon générale, assez vagues et contradictoires.

Du Bois s'est intéressé particulièrement à la question des albumines. Pour lui, le mésenchyme actif interviendrait dans la dégradation de déchets albuminiques : albumines figurées (leucocytes, hématies, bactéries, etc.), ou non figu-

rées, qu'elles soient d'origine étrangère ou non. Il y aurait à la fois fixation des albumines, digestion et élaboration même, à partir d'elles, d'autres protéines (anticorps). On peut d'ailleurs rapprocher de cette dernière fonction le rôle que joue le mésenchyme actif dans l'élaboration de la substance amyloïde : Smetana a montré en effet qu'un blocage retarde l'apparition de l'amyloïdose expérimentale.

Les déchets azotés (déchets puriques, créatinine, urée) pourraient aussi s'accumuler dans les éléments réticulo-histiocytaires (Vercellana) et leur métabolisme serait contrôlé par eux (Terroine et Nataf).

Il faut encore rapprocher de ces faits le rôle que jouent les cellules de Langerhans dans la formation des pigments mélaniques. La mélanine est en effet formée de protéines sulfurées. Mahoudeau (1940) a d'ailleurs généralisé cette action à tout le système réticulo-histiocytaire, la rate en particulier.

Reste enfin, annexé au métabolisme des protides, celui des *chromoprotides tétrapyrroliques*, représentés essentiellement par les *pigments porphyriques* (à cycle tétrapyrrolique fermé) et les *pigments biliaires* (à cycle tétrapyrrolique ouvert) qui dérivent des précédents par ouverture du cycle. L'hémoglobine, libérée par l'hémolyse au sein des éléments réticulo-histiocytaires, se décompose en ses trois éléments constitutifs : globuline, fer, et porphyrine. C'est cette dernière qui est à l'origine des pigments biliaires.

L'origine réticulo-histiocytaire des pigments biliaires n'est plus discutée aujourd'hui, mais elle a donné lieu à bien des controverses. Je ne les rappellerai pas pour ne pas alourdir l'exposé, et me bornerai à une étude synthétique. La théorie opposée, celle de l'origine purement hépatique des pigments biliaires, qui a longtemps prévalu, repose sur les expériences mal interprétées de Minkowski et Naunyn (1886). Ces auteurs n'arrivaient pas à provoquer un ictère par l'hydrogène arsénié chez des oies hépatectomisées. De là est né l'aphorisme : « Sans foie, pas d'ictère ». Mais ils ne tenaient pas compte du fait que, chez les oiseaux, le foie

contient la presque totalité du mésenchyme actif. Ces mêmes expériences, reprises chez les mammifères ont donné des résultats opposés. D'ailleurs une expérience quotidienne démontre formellement que ces pigments biliaires peuvent se former en dehors du foie : c'est l'évolution d'une ecchymose, et, d'une façon plus générale, les faits que l'on rassemble sous le terme de « *biligénie locale* ».

La solution du problème a été donnée par les travaux d'Hijmans van den Bergh qui distingue, met en évidence, et dose deux sortes de bilirubine : bilirubine directe (donnant la réaction directe de van den Bergh), bilirubine indirecte (donnant la réaction indirecte). Ces résultats sont d'ailleurs en accord avec la clinique qui distinguait déjà deux types d'ictères (biliphéïques ou choluriques, avec rétention de bilirubine directe — hémaphéïques ou acholuriques avec rétention de bilirubine indirecte).

On admet à l'heure actuelle que le *système réticulo-histiocytaire désintègre l'hémoglobine et ouvre le cycle porphyrique pour produire la bilirubine indirecte*. Celle-ci passe dans la circulation, est reprise par la cellule hépatique qui la transforme en bilirubine directe et l'élimine (Sakakibara, Florentin, Tannhauser). Aussi, mieux vaut-il dire : « Sans système réticulo-histiocytaire, pas d'ictère ». Ces constatations sont d'ailleurs précieuses et utiles en clinique : un des meilleurs moyens d'explorer le mésenchyme actif est de faire un dosage de la bilirubinémie indirecte.

De même, à un point de la chaîne plus éloigné, le mésenchyme actif joue aussi un rôle dans le métabolisme de l'urobiline. D'après des auteurs tels que Winternitz, Royer, Du Bois, l'urobiline, dès son arrivée dans la circulation, est récupérée par les éléments réticulo-histiocytaires, de telle sorte que l'urobilinémie est pratiquement nulle. Une urobilinémie plus élevée, accompagnée d'urobilinurie, indiquerait une insuffisance réticulo-histiocytaire.

Malgré la diversité de ses nombreuses activités, le mésenchyme actif n'en a pas moins une grande unité d'action. Toutes ses fonctions sont étroitement liées entre elles. Je

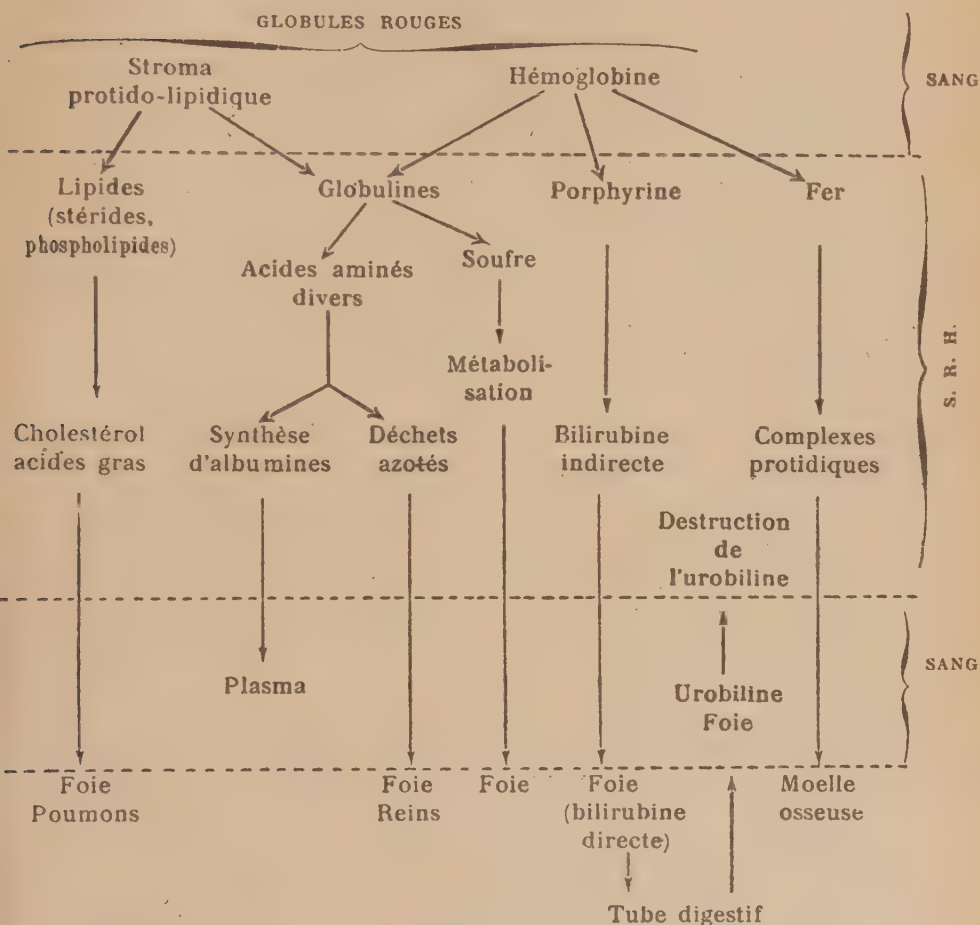


TABLEAU V

Hémolyse et destinée des constituants globulaires

n'en veut pour exemple que celui des fonctions métaboliques qui font suite aux fonctions antixéniques : les diverses substances sont fixées (par athrocytose pour les substances non figurées, par phagocytose pour les figurées), puis transformées et métabolisées.

Un des meilleurs exemples de ces corrélations entre fonc-

tions est ce qui se passe dans l'hémolyse, phénomène particulièrement important dans la physiologie réticulo-histiocytaire.

Les globules rouges sont formés d'un stroma protido-lipidique imprégné d'hémoglobine, le tout entouré d'une couche de cholestérol (agent fondamental de la résistance globulaire). Les hématies lysées, pour la plus grande partie dans la rate, sont celles qui ont perdu leur couche protectrice de cholestérol. Lors de la désintégration globulaire, tous ces produits vont être mis en liberté au sein du système réticulo-histiocytaire (voir le tableau V).

Les lipides du stroma, stérides et phospholipides, sont hydrolysés, scindés en leurs produits constitutifs, cholestérol et acides gras. Il est à remarquer qu'en cela l'action est inverse de celle du foie (qui estérifie). Ces substances repassent dans le sang puis seront métabolisées, brûlées dans les poumons, ou éliminées par le foie.

Les protides du stroma, globulines surtout, sont digérées. Le soufre qui entre dans leur constitution peut être séparé et métabolisé à part. Les acides aminés restants sont transformés soit en déchets azotés, soit en albumines du plasma.

L'hémoglobine se décompose en ses trois éléments constitutifs : globuline (dont la destinée est la même que celle du stroma), pigment porphyrique (hème ou hémochromogène), et fer métallique. Les pigments porphyriques sont rapidement transformés, par ouverture du cycle tétrapyrrolique, en bilirubine indirecte. Le fer entre en combinaison avec des protéines et repasse dans le sang. Il est à noter que l'on ne peut déceler, à l'état normal, le fer métallique (par la réaction de Perls). Il faut une hémolyse considérable pour que la réaction de Perls devienne positive.

Pour explorer l'intensité de l'hémolyse réticulo-histiocytaire, deux moyens peuvent donc être mis en œuvre : l'un clinique, le dosage de la bilirubinémie indirecte par la réaction de van den Bergh, l'autre histochimique, la réaction de Perls.

3. PHENOMENES DE COMPENSATION ET DE REGULATION

Voici un des points les plus dignes d'intérêt dans la physiologie du mésenchyme actif, et des moins étudiés. Nos connaissances sont encore sur ce sujet à l'état embryonnaire.

Les *phénomènes de compensation* sont connus depuis longtemps, sans avoir encore reçu une explication logique et exacte. Au premier paragraphe de ce chapitre, j'ai déjà parlé d'un fait signalé par tous les auteurs qui se sont occupés de la question, la suractivité fonctionnelle qui suit un blocage (ce qui a jeté une grande confusion sur l'interprétation du blocage). Il s'agit donc là de ce que l'on pourrait qualifier de « compensation dans le temps ».

Il existe aussi des « compensations dans l'espace ». Ces phénomènes ont été connus dès la pratique en pathologie, humaine ou expérimentale, de la splénectomie. Après l'ablation de la rate, apparaissent en un temps plus ou moins long, des foyers de tissu splénique dans d'autres organes réticulo-histiocytaires : foie, ganglions, surrénales. Parfois même il se forme de petites rates surnuméraires (le plus souvent à partir de ganglions de la chaîne splénique). Buchbinder et Lipkoff ont observé récemment (1939) un cas de « greffes » spléniques multiples dans le péritoine après traumatisme abdominal et splénectomie. Ces faits représentent en somme une sorte de « régénération » du tissu réticulo-histiocytaire amputé. Cliniquement d'ailleurs, on a remarqué dans de nombreux cas (maladie de Banti par exemple) la récurrence de l'affection après splénectomie.

L'étude systématique de cette compensation après splénectomie a été entreprise par Gœbel et Miller, au moyen de l'épreuve au rouge Congo, chez des chiens. Après l'ablation de la rate, le système réticulo-histiocytaire est affaibli pendant une dizaine de jours. Ensuite apparaît la compensa-

tion (avec parfois même surcompensation). Les résultats de l'épreuve au rouge Congo concordent bien avec les données anatomiques; il existe une hypertrophie des autres parties du système, surtout dans le foie.

Un fait à rapprocher des précédents est l'antagonisme fonctionnel qui paraît exister entre rate et moelle osseuse, ou plutôt le « *contrôle splénique* » exercé sur le tissu myéloïde. Ce phénomène a été mis en évidence expérimentalement par Bock et Frenzel (1938).

Ces auteurs ligaturent les veines splénique et coronaire stomacique du lapin, de façon à empêcher le sang splénique de passer par le foie. Dans ces conditions, ils obtiennent un syndrome d'hypoplasie médullaire. Ils supposent l'existence d'une « substance splénique active » qui serait détruite par le passage du sang dans le foie. Chez l'homme le « contrôle splénique » s'exercerait quand le sang splénique passerait directement dans la circulation cave par les veines œsophagiennes (thrombose de la veine porte, de la veine splénique, cirrhose hépatique parfois).

En clinique, on rencontre parfois des hémopathies dues à un « contrôle splénique ». Il s'agit de fausses hypoplasies médullaires (voir 4^e partie, chapitre II) par exagération de ce contrôle.

Dans d'autres cas enfin, il y aurait insuffisance de contrôle. Ce phénomène est surtout marqué en ce qui concerne la production d'éosinophiles qui semble freinée par la rate. C'est ainsi que de nombreux auteurs attribuent à une insuffisance splénique l'éosinophilie constitutionnelle (Mayr et Moncorps, Chalier et Levrat). D'autre part Emile-Weil et Perlès ont mis en évidence la suractivité fonctionnelle de la moelle osseuse après splénectomie, par la présence en grand nombre dans les hématies de restes nucléaires (« corps de Jolly »).

**

De nombreuses recherches ont confirmé l'existence d'une *régulation hormonale* du mésenchyme actif, bien que les résultats soient parfois contradictoires. Voici les diverses constatations qui ont été faites.

Hormone thyroïdienne. — La plupart des auteurs (Saxl et Donath, Haendel et Malet) observent une excitation de la fixation vitale sous l'influence de la thyroxine. Au contraire Wetzler-Ligeti et Wiesner observent une inhibition. Sous l'influence de la thyroïdectomie, la fixation serait augmentée pour Jaffé et pour Miyamura et Ogawa, diminuée au contraire pour Leites et Riabow. D'autre part Venulet, puis Goebel ont montré que la thyroïdectomie empêche la production de l'hyperglycémie qui suit un blocage.

Adrénaline. — Ici, pas de controverses. Tous les auteurs s'accordent pour lui reconnaître une influence inhibitrice sur la fixation vitale.

Insuline. — Seuls, Saxl et Donath lui assignent une action inhibitrice. Tous les autres observent une stimulation. C'est d'ailleurs une constatation logique, vu l'antagonisme reconnu entre insuline et adrénaline.

Ovaire. — Son action n'a été étudiée que par Haendel et Malet, et par Leites et Riabow qui concluent à une stimulation.

Hypophyse. — Les résultats contradictoires qui ont été observés à propos de son action sur la fixation vitale, ont été expliqués par Wetzler-Ligeti et Wiesner. Ces auteurs ont en effet observé des résultats discordants selon les extraits. Ils concluent qu'il existe deux facteurs. L'un, réticulotrope, indépendant des autres hormones hypophysaires, stimulerait la fixation du rouge congo. L'autre, qui se confondrait avec l'hormone thyroïdienne, inhiberait le premier (rappelons que, pour ces auteurs, la thyroïde a une action inhibitrice). D'autre part, Parodi a étudié l'action de l'hypophyse non plus sur la fixation vitale, mais sur la phagocytose : celle-ci serait diminuée après hypophysectomie.

Rate et foie. — Enfin la fixation vitale serait encore stimulée par injection d'extraits de foie (Bittersohl) ou de rate (Schliephacke et Sincke). Moncorps et Günther ont

d'ailleurs identifié le produit splénique activant à une base pyrimidique, la cytosine (2-oxy-6-aminopyrimidine).

*,

Moins bien prouvée est l'existence d'une *régulation nerveuse* du mésenchyme actif. Les recherches n'ont d'ailleurs porté que sur l'action du système végétatif.

Papilian et Jianu, en 1928, ont été les premiers à se diriger dans cette voie. Ils étudiaient l'influence de l'adrénaline et de la pilocarpine sur la fixation du carmin lithiné. Ils ont trouvé dans les deux cas une stimulation.

Cazzamali ne trouve pas de modification de la fixation du bleu trypan dans les territoires énervés.

Letterer et Bogendörfer obtiennent aussi des résultats négatifs par une technique approchante (sections nerveuses à différents niveaux).

Cependant, Haendel et Malet observent une influence des ions Ca et K sur la fixation vitale et pensent qu'ils agissent par l'intermédiaire du système nerveux végétatif.

Haskovec a repris les expériences de Papilian et Jianu en explorant le système réticulo-histiocytaire au moyen du test au rouge congo. Il explore simultanément le sympathique par le réflexe solaire et le réflexe oculocardiaque. Les substances pharmacodynamiques employées sont l'adrénaline, l'atropine et le tartrate d'ergotamine. Il conclue que les fonctions du système réticulo-histiocytaire sont stimulées par l'augmentation du tonus sympathique ou l'affaiblissement du tonus parasympathique, et inhibées par les actions contraires. Samaras arrive à des conclusions à peu près identiques.

Collin, Florentin, Fontaine et Hennequin ont étudié l'influence de la gangliectomie cervicale supérieure chez le lapin. Ils notent dans la rate un élargissement des sinus avec desquamation endothéliale, et une raréfaction des éléments lymphoïdes. Dans les ganglions, il existe une

prolifération rétothéliale identique. Enfin, dans la formule sanguine, s'installe rapidement une monocytose assez intense qui dure jusqu'au 18^e jour.

On connaît les travaux de Métalnikov, qui ont démontré l'existence d'une action du système nerveux sur les phénomènes d'immunité. Ils sont basés sur deux sortes d'expériences. Chez les insectes (chenilles), cet auteur montre que la destruction de certains ganglions nerveux influe sur les réactions de l'immunité. Chez les vertébrés supérieurs, il ne s'agit plus d'expériences de destruction, mais c'est au moyen de réflexes conditionnels que l'auteur modifie les réactions immunitaires.

Cette action paraît se faire par l'intermédiaire de la phagocytose et de la formation d'anticorps, fonctions essentielles des éléments réticulo-histiocytaires.

De l'ensemble de ces constatations, il apparaît qu'une régulation réticulo-histiocytaire doit exister, comme il existe une régulation des autres systèmes. Cette régulation est à la fois hormonale et nerveuse. Mais, pour être précisée, elle demande encore de nombreuses recherches.

BIBLIOGRAPHIE

115. ABELOUS (E.) ARGAUD (R.) et SOULAS (L.-C.). — La rate. In *Traité de physiologie* de Roger et Binet. Masson, 1928 (4, 97-138).
116. ARGAUD (R.) et SOULA (L.-C.). — Rapports morphologiques et signification physiologique de la cholestérinémie. *La pratique médic. fr.*, 401, 1926.
117. AMAKO (T.H.). — Ueber die Rolle der Milz und der Leber bei Antikörperbildung bei experimenteller Trypanosomiasis. *Zentralbl. f. Bakter.* **117**, 470-478, 1930.
118. ANITSCHKOW (N.). — Einige Untersuchungsergebnisse über Speicherung von Vitalfarbstoffen und Aufschwemmungen im Organismus. *Virchows Arch.* **275**, 93-103, 1935.
119. BAGNERESI (G.). — R. E. e ricambio lipoideo e gassofo. *Fol. med. Napoli*, **16**, 981-998, 1930.
120. BITTERSCHOL (H.). — Ueber den Einfluss von Leberextrakten auf die Vitalspeicherung in Leber und Milz. *Thèse Halle* 1933.

621. BOCK (H. E.) et FRENZEL (B.). — Splenogene Knochenmarkshemmung (Tierexperimenteller Beweis). *Klin. Woch.* **17**, 1315-1321, 1938.
122. BRATIANO (S.) et LLOMBART (A.). — Fonction colloïdopexique et fonction de colloïdo-stabilisation du S.R.E. *C. R. Soc. Biol.* **101**, 299, 1929.
123. — Blocage physiologique du SRE. *C. R. Soc. Biol.* **101**, 332, 1929.
124. BUCHBINDER (J. H.) et LIPKOFF (C. J.). — Splénose ; greffes spléniques péritonéales multiples à la suite d'un traumatisme abdominal. *Arch. of surgery*, **6**, 927-933, 1939.
125. CARY (W. E.). — —The relation of hemophages to antibody production. *J. of med. research.* **43**, 399, 1922.
126. CAZZAMALI (P.). — Influenza della innervazione sul S.R.E. nel processo di riparazione della ferite. *Clin. Chir.* **32**, 497-543, 1929.
127. CHALATOW (S. S.). — Die anisotrope Verfettung. Jena, Fischer 1922.
128. COLLIN, FLORENTIN, FONTAINE et HENNEQUIN. — Modifications de la formule leucocytaire consécutive à l'extirpation des ganglions cervicaux supérieurs chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.* **121**, 1407 et 1410, 1936.
129. DEMANT (P.). — Influence du blocus du SRE sur la quantité de sucre contenu dans le sang. *C. R. Soc. Biol.* **95**, 916-918, 1926.
130. DU BOIS (A. H.). — Variations des albumines et de la pression colloïdo-osmotique du sérum sanguin sous l'influence du blocage R.E. *C. R. Soc. Biol.* **108**, 637-638, 1931.
131. — Fixation vitale RE des colloïdes électronégatifs ingérés. *C. R. Soc. Biol.* **111**, 576-677, 1932.
— Voir 9.
132. — Physiologie du SRE du point de vue de ses applications à la médecine. *Biol. Med.* **28**, 1-30, 1938.
133. DUSTIN (A. P.). — Quelques mots à propos du « blocage » du S.R.E. *Arch. intern. med. exp.* **3**, 681-687, 1927.
134. EMILE-WEIL (P.) et PERLÈS (S.). — Les corps de Jolly chez les splénectomisés. *C. R. Soc. Biol.* **121**, 1039, 1936.
135. ESCUDERO (P.). — La suppression progressive et totale du pancréas chez le chien ne produit pas le diabète. II. Le tissu RE est le tissu vicariant du pancréas. *Rev. Sud-Améric. de méd. et chir.* **3**, 1-18, 1932.
136. ESPINOSA (A.D.). — Contribution al estudio de la cromopexia en el SRE. *Rev. Mex. Biol.* **13**, 101-130, 1933.
137. FIESSINGER (N.) et CATTAN (R.). — Influence de la splénectomie et des extraits spléniques sur la glycémie du chien. *C. R. Soc. Biol.* **112**, 53, 1933.

138. FIESSINGER (N.) et MARTINETTI (R.). — La traversée comparée des hexoses, avant et après blocage du SRE. *C.R. Soc. Biol.* **117**, 1108, 1934.
139. FLORENTIN (P.). — Recherches expérimentales sur la billgénie pigmentaire normale et pathologique. *Thèse Nancy*, 1924.
140. FUJITA (Y.). — RES und Wasserhaushalt. *Okayama Ig. Z.* **40**, 1192-1217, 1929.
141. GLASUNOW (M.). — Beobachtungen an den mit Trypanblau vitalgefärbten Meerschweinchen. *Zeitschr. f. Zellf. u. mik. Anat.* **6**, 773-790, 1928 et **9**, 697-733, 1929.
142. GOEBEL (F.). — Influence de la thyroïde sur le blocage du SRE. *C. R. Soc. Bol.* **101**, 586-597, 1929.
143. GOEBEL (F.) et GNOINSKI (H.). — Le métabolisme de la cholestérine et le SRE. *C. R. Soc. Biol.* **96**, 1483-1484, 1927.
144. GOEBEL (F.) et MILLER. — L'ablation de la rate et le SRE. *C. R. Soc. Biol.* **119**, 775, 1935.
145. GUEYLAND (Mlle). — Rate et métabolisme des sels minéraux. *C. R. Acad. Sc.*, 1920.
146. GUGLIUCCI (A.). — Sui rapporti tra SRE e acido ascorbico del sangue. *Arch. Fisopat.* **5**, 449-460, 1937.
147. HAENDEL (M.) et MALLET (J.). — Beiträge zur Pharmakologie des RES. II. Wirkung der Inkrete. *Virchows Arch.* **273**, 127-133, 1929. III. Ionenwirkung. *Zeitschr. f. expér. méd.* **67**, 310-314, 1929.
148. HASKOVEC (V.). — Influence du système neuro-végétatif sur le SRE. In *Volume jubilaire Marinesco*, Bucarest, Marvan 1933, p. 293.
149. HIJMANS VAN DEN BERGH (A. A.). — Gallenfarbstoff im Blute. Leiden 1918 et Leipzig, Barth 1928.
150. HIRT et WIMMER. — Recherches microscopiques lumineuses sur l'animal vivant. Importance du SRE et des substances de soutien dans le métabolisme des vitamines. *Klin. Woch.* **19**, 123, 1940.
151. JAFFÉ (R. H.). — Zur Frage der Beeinflussung des RES durch die Drüsen mit innerer Sekretion. *Zeitschr. f. exp. Med.* **62**, 538-539, 1928.
152. JUNGBLUT (C. W.). — Die Bedeutung des RES für die Infektion und Immunität. *Erg. d. Hyg. Bakt. Immun.forsch.* **11**, 1-67, 1936.
153. KATSUNUMA et SUMI. — Cellules RE et immunité locale. *C. R. Soc. Biol.* **91**, 1401-1402, 1924.
154. KOSTER (H.), GOLDZIEHER (M.A.) et COLLENS (W.S.). — The effect of intravenous injection of dextrose on the Kupffer cells of the liver. *Arch. of Path.* **9**, 1197-1202, 1930.
155. LATTEN (W.). — L'ablation de la rate saine est-elle indifférente chez l'homme ? *Münch. Med. Woch.* **88**, 517-519, 1941.

156. LAYANI (F.) et DURUPT (A.). — Influence du tissu RE sur le métabolisme des lipides. *Soc. Biol.*, 21 oct. 1939.
157. LEHMANN (W.) et TAMMANN (H.). — Zur immunisatorischen Funktion des RES. *Zeitsch. Immun. forsch.* **45**, 493-495, 1926.
158. LEITES (S.) et RIABOW (A.). — Ueber den Einfluss des endokrinen Systems auf die Speicherungsfunktion des R.E. Apparats. *Zeitsch. f. exper. med.* **59**, 709-716, 1928.
159. LETTERER (E.) et BOGENDÖRFER (L.). — Untersuchungen über den Einfluss des Nervensystems auf Speichervorgänge am RES. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **145**, 131-139, 1929, et **157**, 251-253, 1930.
160. MAHOUDEAU (D.). — La mélanodermie splénique. *Le Progrès Médical*, **68**, 438, 1940.
161. MARX (A. V.). — La rate et le métabolisme des hydrates de carbone. *Ber. u. d. ges. Phys. u. exp. Pharmak.* **59**, 412, 1931.
162. MAYR et MONCORPS. — Eosinophilie et rate. *Münch. med. Woch.* **73**, 1926.
163. — Etudes sur l'éosinophilie. *Virchows Arch.* **264**, 1927.
164. MÉTALNIKOV. — Rôle du système nerveux et des facteurs biologiques et psychiques dans l'immunité, Paris, Masson, 1934.
165. MIYAMURA et OGAWA. — Ueber den Einfluss der Schilddrüse auf das RES. *Folia endocr. jap.* **3**, 376-409, 1927.
166. MOLDOVAN (J.). — La réticuline M, produit de sécrétion interne du SRE. *C. R. Soc. Biol.* **98**, 1617, 1928.
167. MONCORPS (C.) et GÜNTHER (O.). — Chemische Identifikation einer aus der Milz isolierten, die mesenchymale Abfangfunktion steigernden Substanz als 2-oxy-6-aminopyridin (Cytosin). *Klin. Woch.* 979-981, 1933, II.
- MORAIS. — Voir 21.
168. NOEL (R.), DECHAUME (J.), CROIZAT (P.) et GUICHARD (A.). — Le SRE normal et pathologique. *J. Méd. Lyon*, 1932.
169. NOMA. — Milz und Kohlehydratstoffwechsel. *Okayama Ig. Z.* **428**, 929-941, 1925. **429**, 1034-1041, 1925. **430**, 1125-1925, **431**, 1073-1094, **432**, 1185-1211, 1926.
170. PAPAYANONOPOULOS et GÜLZOW. — SRE et diastases sanguines. *Klin. Woch.* **19**, 1330, 1940.
171. PAPILIAN (V.) et JIANU. — Influence du système nerveux végétatif sur le SRE. *C. R. Soc. Biol.* **98**, 60-61, 1928.
172. PARODI (A. S.). — Hypophyse et phagocytose. *C. R. Soc. Biol.* **121**, 363, 1936.
- PITTALUGA (G.). — Voir 25.
173. ROSENBLUM et SAPIRO. — Rate et échanges lipoides. *Le Sang*, **12**, 944, 1938.
174. SAKAKIBARA (T.). — Ueber den Ort der Bilirubinbildung und seine klinische Bedeutung. *Arb. med. Univ. Okayama.* **1**, 173-182, 1929.

175. SAMARAS (S. C.). — Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des vegetativen Nervensystems auf die Speicherung des RES. *Zieglers Beitr.* **98**, 431-444, 1937.
176. — Experimentelle Untersuchungen über die pathologische Physiologie des RES. *Zieglers Beitr.* **102**, 455, 1939.
177. SAXL (P.) et DONATH (F.). — Wasserhaushalt und RES. *Klin. Woch.* 1397-1399, 1924, II.
178. — Ueber die pharmakologische Beeinflussung der Abfangorgane des RES. *Verhandl. d. dtsh. Gesellsch. f. inn. Med.*, 12 Tagung, 301, 1925.
179. SCHLIEPHACKE (E.) et SINCKE (G.). — Ueber die Wirkung von Milzextrakten auf das RES gezeigt an der Trypanblauspeicherung. *Klin. Woch.* 346-348, 1931, I.
180. SCHITTENHELM (A.). — Normale und pathologische Physiologie des RES. In *Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe*, de Schittenhelm. Berlin, Springer, 1925 (2,492-353).
181. SCHULEMANN (E.). — Zur Biologie des RE. *Dtsch. Med. Woch.* **53**, 149, 1927.
182. — Die Problematik des RES und seiner Funktionen. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **157**, 75, 1930.
183. SINGER. — SRE et immunité. *Zeitsch. f. Imm.* **43**, 1925.
184. SMETANA (H.). — The relation of the RES to the formation of amyloid. *J. of exp. Med.* **45**, 619-632, 1927.
185. TANNHAUSER (J.). — Problemas de metabolismo. Madrid, Espasa Calpe 1935.
186. TERROINE et NATAF. — Le rôle du SRE dans le métabolisme azoté. *Acad. Sciences*, 16 mai 1938.
187. VENULET (F.). — RES und Kohlehydratstoffwechsel. *Zeits. exper. Med.* **63**, 720-724, 1928.
188. VERCELLANA (G.). — Sulla attività selettiva di alcuni elementi istiocitari di fronte all'urea. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **8**, 1337-1339, 1933.
189. WETZLER-LIGETI (C.) et WIESNER (B. P.). — RES-tropic activity of the blood. *British med. J.* 444-447, 1938.
190. ZYLBERSZAC (S.). — Mise en évidence du SRE par une substance sans effet caryoclasique. *C. R. Soc. Biol.* **113**, 89-91 1933.

CHAPITRE IV

LES DIVERS TERRITOIRES RETICULO-HISTIOCYTAIRES

- I. *Les territoires à fonction hémolymphatique prédominante :
Moelle osseuse. Formations lymphoïdes. Rate.*
- II. *Les territoires à fonction antixénique prédominante :
Peau. Muqueuse digestive. Poumons. Foie.*
- III. *Les territoires à fonction métabolique prédominante :
Fonction métabolique générale (A. Reins; B. Glandes
endocrines). — Fonction métabolique locale (C. Sy-
noviales; D. Système nerveux).*

Au cours des chapitres précédents, le mésenchyme actif n'a été envisagé que d'un point de vue global. Ses fonctions ont été définies, ses limites ont été fixées par rapport à trois autres tissus, eux aussi répandus dans tout l'organisme, le tissu conjonctif, les systèmes vasculaires et le sang. Le mésenchyme, où qu'il soit, se présente donc sous quatre aspects : aspect actif et indifférencié (*plan réticulo-histiocytaire*), aspect quiescent et différencié (*plan conjonctif*), enfin deux aspects actifs et très différenciés (*plan sanguin* et *plan vasculaire*).

Ces quatre aspects du mésenchyme se retrouvent dans tous les organes. Sous l'influence des divers parenchyms au contact desquels ils se trouvent, ils subissent une sorte de différenciation fonctionnelle locale. Celle-ci est peu marquée pour le conjonctif, le sang et les vaisseaux qui sont déjà différenciés. Aussi bien le premier subit-il peu ces actions à cause de son inactivité, ainsi que le second du fait de sa circulation. Au contraire, ce sont les

éléments du mésenchyme actif qui sont le plus modifiés. Ils présentent des modifications locales, fonctionnelles ou structurales, qu'Aschoff avait déjà nettement mises en évidence, quand il s'exprimait ainsi : « Entre les divers constituants du système réticulo-endothélial, il y a seulement des analogies, mais non identité complète ». Ce sont ces modifications locales qui vont être maintenant envisagées.

Bratiano et Llombart distinguent un système réticulo-histiocytaire général et des systèmes locaux (mis en évidence par des injections sous-cutanées ou intra-séreuses de colorants vitaux). Ils ont eu par là le mérite de distinguer ces diverses potentialités locales, mais ils leur ont donné trop d'importance. *Il n'y a qu'un système réticulo-histiocytaire, mais il est formé de divers territoires dont le fonctionnement (et parfois la structure) s'adapte aux parenchymes environnants.*

La classification de ces territoires que je propose ici est basée sur la prédominance de l'une ou l'autre des fonctions du mésenchyme actif. Nous en avons précédemment reconnu trois : fonction hémolymphatique (les éléments rétothéliaux servant de tissu matriciel pour des cellules sanguines ou lymphatiques), fonction antixénique, fonction métabolique. Suivant la prédominance de l'une ou de l'autre, on peut donc distinguer :

- des territoires à fonction hémolymphatique prédominante,
- des territoires à fonction antixénique prédominante,
- des territoires à fonction métabolique prédominante.

Le caractère artificiel de cette classification n'échappera à personne. Il est évident que, quelle que soit leur localisation, les éléments réticulo-histiocytaires assument les trois fonctions, et il ne s'agit ici que d'une prédominance, parfois d'ailleurs bien faible. Certains éléments peuvent aussi avoir deux fonctions prédominantes. Par exemple, les rétothéliums ganglionnaires (à la fois lym-

phatiques et antixéniques), le mésenchyme actif du poumon (à la fois métabolique et antixénique). Les exemples en sont très nombreux. Néanmoins cette classification est commode et c'est pourquoi elle est ici préconisée.

1. LES TERRITOIRES A FONCTION HEMOLYMPHATIQUE PREDOMINANTE

Les éléments réticulo-histiocytaires des organes hémopoïétiques ont déjà été étudiés à propos des relations entre sang et mésenchyme actif (Chap. II, § 3). Je voudrais insister ici d'une façon plus particulière sur certains points.

La moelle osseuse, à cause de la répartition homogène du tissu myéloïde, présente une structure elle-même très homogène et très simple. C'est un rétothélium sans caractères particuliers dans lequel baignent les éléments myéloïdes.

Nous ne nous y arrêterons pas ici. Aussi bien, à cause de sa spécialisation accentuée, la moelle osseuse offre peu de modalités réactionnelles au cours des diverses réticulopathies.

Reste le vaste ensemble des formations lymphoïdes et de la rate. Cette dernière, formée à la fois d'un rétothélium paramyéloïde et d'un rétothélium lymphoïde, peut être envisagée grossièrement comme un ganglion inondé de sang (1). Aussi la classerons-nous (ainsi que les autres glandes hémolympatiques) parmi les formations lymphoïdes.

Les formations lymphoïdes, au sens le plus large du mot, comprennent deux groupes suivant qu'elles sont ou non en rapport direct avec la lymphe et les vaisseaux lymphatiques. Voici leur classification générale :

(1) Vialleton définissait la rate : « un ganglion lymphatique placé sur le trajet des vaisseaux sanguins ».

I. — *Formations lymphoïdes closes (ou lympho-épithéliales)* sans rapports avec les vaisseaux lymphatiques. Echelonnées le long du tractus digestif :

amygdales,
follicules clos de l'intestin.

II. — *Formations lymphoïdes ouvertes (ou lympho-endothéliales)*. En rapport avec les vaisseaux lymphatiques :

ganglions lymphatiques,
glandes hémolympatiques (rate).



Tous ces divers organes ont un lien commun : ils procèdent d'une même structure élémentaire, d'une même « unité lymphoïde », pourrait-on dire, le *follicule lymphoïde*.

Le caractère général de ces follicules est d'avoir une ordination périvasculaire. Ce fait se met très facilement en évidence dans la rate où les corpuscules de Malpighi sont tous centrés sur une artériole. Dans les autres organes lymphoïdes, il s'agit le plus souvent, non d'une artériole unique, mais d'un réseau capillaire à structure parfois mouvante, disparaissant souvent par obstruction, et, d'une façon générale, difficile à mettre en évidence. Rappelons que nous avons admis précédemment (Chap. II, § 3) cette ordination périvasculaire comme caractéristique des rétothéliums lymphoïdes et paralymphoïdes.

Une autre propriété particulière des follicules lymphoïdes qui a été déjà mentionnée (Chap. II, § 3) et qui fera plus loin l'objet d'une étude détaillée (2^e partie, Chap. II), est la présence d'une zone particulièrement remarquable, le *centre clair*. *Disposé autour des vaisseaux centrofolliculaires, ce centre clair est un des points les plus sensibles du système réticulo-histiocytaire*. Il subit toujours des modifications dans les conditions physiologiques normales. A l'état pathologique, c'est un des endroits les premiers atteints.

La place que l'on a faite jusqu'ici à ces centres clairs est infime, vraiment disproportionnée par rapport à leur importance, et c'est pourquoi j'y insiste, j'y reviens et j'y reviendrai encore. *C'est là que le mésenchyme actif se donne vraiment à fond dans toutes ses fonctions.* Le centre clair, en effet, est à la fois lymphopoïétique (*centre germinatif de Flemming*), antixénique (*centre réactionnel de Hellmann*), et métabolique (*centre élaborateur de la lymphe de Ono*). Il représente de plus une zone de contact, d'interactions, entre le sang et les éléments lymphoïdes. A la place de la dénomination uniquement morphologique et descriptive de « centre clair », il lui conviendrait mieux celle de « *complexe réticulo-vasculaire* » qui met davantage en relief ses propriétés physiologiques. Si l'on tente de mettre en parallèle l'évolution des éléments sanguins et celle des éléments lymphatiques, l'on voit que *les centres clairs représentent pour la lymphe l'équivalent de l'ensemble « moelle osseuse + rate » pour le sang*, puisqu'ils sont à la fois « poïétiques » (comme la moelle osseuse) et « lytiques » (1) (comme la rate).

Parmi les *formations lymphoïdes closes*, les mieux connues sont celles qui jalonnent la muqueuse digestive, de la bouche à l'anus. Elles sont représentées par les *follicules clos* de l'intestin et par des formations plus spécialisées telles que les *plaques de Peyer* et les *amygdales*.

Ces formations ont deux caractères principaux.

1° Elles sont *closes*, c'est-à-dire qu'elles n'entrent pas en rapport avec les vaisseaux lymphatiques. Elles sont seulement sous-tendues par un rétothélium, et non par des endothéliums lymphatiques. Les lymphocytes qu'elles produisent ne sont pas entraînés au loin par le courant

(1) Pour Schmidt (1927), cette fonction lytique s'exercerait secondairement à une action hormonale : les centres clairs produiraient une substance attirant les lymphocytes (par chimiotaxie). Ceux-ci afflueraient vers les centres clairs et y seraient détruits.

de lympho, mais ils émigrent sur place, presque toujours vers une surface épithéliale.

2° C'est en effet leur second caractère : d'être *en relations très étroites avec un épithélium*. Ce sont des organes *lympho-épithéliaux*. Dans les cas simples (follicules clos et plaques de Peyer) l'épithélium ne fait que tapisser sur une face et sert de lieu d'attraction pour les lymphocytes. Dans les cas plus complexes (amygdales) cet épithélium (ici la muqueuse pharyngée) s'invagine entre les follicules, formant ainsi des « cryptes » et des « globes épidermiques ». L'interpénétration est alors beaucoup plus complète entre la structure épithéliale et la structure lymphoïde.

Les propriétés physiologiques des amygdales ont été étudiées par de nombreux auteurs, vu l'intérêt qu'elles présentent en O.R.L. Elles ont été mises au point dans un article récent de Worms et Barthélemy (1939). Il semble que le tissu réticulo-histiocytaire y joue un grand rôle (Barbey), en particulier les centres clairs (Schmidt).

La présence dans les amygdales de cryptes épithéliales, le plus souvent infectées, fait que ces organes jouent un rôle considérable dans les processus infectieux, que ce rôle soit utile ou non à l'organisme. C'est ainsi que les germes végétant dans les cryptes sont considérés par certains auteurs (Zoeller, Digby) comme un véritable *vaccin* à l'origine de réactions d'immunité. Par contre ces mêmes germes peuvent *sensibiliser* l'organisme ou se modifier eux-mêmes en augmentant leur virulence (mécanisme de « l'infection focale », voir Worms et Le Mée). Enfin Schmidt (1927) a émis une hypothèse selon laquelle les centres clairs amygdaliens sécrèteraient une substance modifiant les tropismes lymphocytaires. Cette substance, qu'il a pu isoler, mobilise les lymphocytes en les attirant vers les centres clairs (d'où lymphopénie). Là, ils sont lysés et libèrent des antitoxines jouant un rôle dans l'immunité. Chez le

porc, les extraits amygdaliens ne possèdent pas cette propriété, et cette singularité est en rapport avec une structure spéciale des centres clairs tonsillaires.

■
**

Je serai plus bref en ce qui concerne les *formations lymphoïdes ouvertes*, représentées essentiellement par les *ganglions lymphatiques*. Ici les lymphocytes néoformés ne migrent pas vers une surface épithéliale, mais sont emportés par un courant de lymphe circulante. C'est dire que leur structure laissera une grande place au développement d'un réseau lymphatique formé de cellules endothéliales. Ce seront des organes *lympho-endothéliaux*.

Les ganglions lymphatiques possèdent deux systèmes d'irrigation. D'abord un ensemble artério-veineux, autour duquel se développent les follicules lymphoïdes (rappelons qu'ils se développent toujours dans les gaines adventitielles vasculaires). Le tout plonge dans un abondant rétothélium lymphatique qui se présente à la fois sous la forme réticulaire et sous la forme endothélioïde (sinus). Enfin ce rétothélium est lui-même irrigué par des canaux lymphatiques, afférents et efférents, formés par des endothéliums vrais.

Du point de vue physiologique, les rétothéliums des ganglions lymphatiques sont surtout d'une part antixéniques, d'autre part, et cela dans les centres clairs, lymphopoïétiques et lympholytiques.

**

Reste enfin un des organes les plus importants du système réticulo-histiocytaire, tant par sa masse que par ses fonctions, qui peut être classé à la fois dans les formations lymphoïdes ouvertes et dans les formations myéloïdes : la *rate* (et d'une façon générale toutes les *glandes hémolymphatiques*).

La rate représente à elle seule un tiers du système réticulo-histiocytaire total. Elle contient des rétothéliums de deux types. Les uns sont lymphoïdes, les autres sont paramyéloïdes.

Les premiers forment la *pulpe blanche* à laquelle est annexée le système artériel de l'organe. Elle est constituée par un réseau artériel avec son adventice, dans laquelle se développent les follicules lymphoïdes, comme dans un ganglion banal.

Les rétothéliums paramyéloïdes constituent la *pulpe rouge*. Comme dans les ganglions, ils peuvent être du type réticulaire (cordons de Billroth) ou du type endothélioïde (sinus splénique). Ils sont inondés par des éléments du sang et en effectuent la destruction (*hémolyse splénique*).

Enfin, ces divers rétothéliums forment des cellules libres homologues des histiocytes, les *splénocytes*, qui prennent une part active aux phénomènes d'hémolyse.

2. LES TERRITOIRES A FONCTION ANTIXENIQUE PREDOMINANTE

Parmi tous les organes du corps humain, il en est qui jouent un rôle de frontière, de barrière entre le milieu intérieur et le milieu extérieur. Ils protègent l'organisme contre les atteintes extérieures. Leur mésenchyme actif possède donc une *fonction antixénique prédominante*.

Cette barrière entre le milieu intérieur et le milieu extérieur se fait en deux échelons. Le premier est surtout une barrière antixénique, le second une barrière chimique où la fonction métabolique prédomine (figure 5).

Le premier barrage est réalisé par trois organes, par trois revêtements, *la peau, la muqueuse digestive, le re-*

vêtement de l'arbre respiratoire. Le deuxième s'oppose aux corps étrangers venant de la peau (*ganglions lymphatiques*) ou de l'intestin. A ces derniers s'offrent deux voies : voie sanguine (veine porte) barrée par le *foie*, voie lymphatique (chylifères) barrée par le *poumon*. On voit ainsi l'importance pour la fonction antixénique de cinq organes :

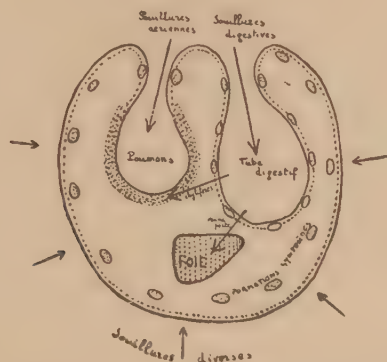


FIG. 5. — Le S.R.H. antixénique. En pointillé : histiocytes et rétothéliums. Téguments et muqueuses sont doublés par un « barrage histiocyttaire », et par une couche discontinue de formations lymphoïdes.

peau, muqueuse digestive, poumons, foie, ganglions lymphatiques. Ces derniers ont déjà été envisagés au paragraphe précédent, nous n'y reviendrons pas.

La *peau* contient, au niveau du derme (donc dans sa couche mésodermique), de nombreux éléments réticulo-histiocytaires. Les plus abondants sont des *histiocytes banaux* provenant soit des gaines adventicielles vasculaires, soit de la transformation *in situ* de fibroblastes. Ces éléments athrocytaires sont faciles à mettre en évidence par des injections locales de colorants. Le tatouage réalise aussi leur coloration vitale. Parfois, certains métaux colloïdaux introduits dans l'organisme, sont fixés élective-

ment par eux ; les sels d'or au cours du traitement de la tuberculose provoquent la formation d'aurides dont l'étude histologique ou historadiographique montre bien la constitution (Lamarque, Turchini, Giraud et Balmès). L'argent peut aussi être athrocyté par ces éléments, au cours de traitements par le collargol ou l'argyrol, en réalisant une pigmentation grisâtre (argyrie).

Il faut aussi noter que la peau est un des organes les plus riches, à l'état normal, en *mastocytes*. Ils s'y trouvent d'une manière constante, le plus souvent dans les papilles dermiques, le long de la couche germinative épidermique. Ils ont probablement, comme les mastocytes des autres organes, un rôle trophique.

D'autres éléments appartiennent aussi au système réticulo-histiocytaire. Ce sont, d'une façon générale, les *mélanophores* des animaux, nommés chez l'homme *cellules de Langherans*. Ces éléments sont chargés de pigments (mélanine chez l'homme) qu'ils sécrètent eux-mêmes ou qu'ils absorbent par athrocytose ou phagocytose. Ribbert a d'ailleurs montré qu'ils sont aussi capables de fixer des colorants vitaux (carmin). Je reviendrai sur les mélanophores à propos de l'histophysiologie comparée du mésenchyme actif.

Les *mamelles*, territoires cutanées à spécialisation fonctionnelle, présentent des histiocytes particuliers. Dans leur stroma conjonctif se trouvent de volumineux macrophages histiocytaires à cytoplasme bourré d'inclusions lipidiques et pigmentaires (Bizzozero et Vassale, Benoit). Ces éléments proviendraient soit d'histiocytes banaux, soit de mastocytes (Gérard). Il semble qu'ils soient à l'origine des corpuscules décrits par Donné dans le colostrum (voir les revues générales récentes de J. Grynfeldt et de Florentin).

Le long de la *muqueuse digestive*, les histiocytes forment une nappe discontinue de la bouche à l'anus, continuant celle du derme. Ils sont localisés principalement dans la sous-muqueuse et dans l'axe des villosités. Ici ils proviennent surtout, non de fibroblastes, mais des adventices vasculaires. Il est probable qu'en plus de leur rôle antixénique, ils jouent un rôle métabolique important dans l'absorption. Maljatzkaïa a en effet constaté que les histiocytes du grêle prennent moins bien les colorants vitaux (bleu trypan) que ceux du gros intestin et, d'autre part, que l'athrocytose était plus intense pendant le jeûne que pendant la digestion. Il semble donc bien qu'au moment et au lieu de l'absorption, les histiocytes soient partiellement bloqués par les produits absorbés qu'ils transportent de l'épithélium aux vaisseaux sanguins et aux chylifères.

Il existe d'autre part le long du tube digestif des formations plus spécialisées qui contiennent aussi du mésenchyme actif sous forme de rétothélium, ce sont les *follicules clos* qui ont déjà été envisagés au paragraphe 1 et qui jouent un rôle antixénique important.

**

Le mésenchyme actif des *poumons* prend actuellement de plus en plus d'importance, bien que sa nature soit extrêmement discutée. Il est évidemment certain que le poumon en contient et on s'accorde à l'y voir représenté par les adventices vasculaires et les histiocytes des lames conjonctives inter-alvéolaires. Mais il y a peut-être plus, et c'est là l'objet des discussions. Policard, Argaud et de nombreux auteurs estiment en effet que le revêtement même des alvéoles pulmonaires est aussi de nature réticulo-histiocytaire. Examinons en détail ces hypothèses.

Pour les uns (Guyesse-Pelissier, Carleton), le revêtement alvéolaire est d'origine épithéliale. Provenant de

l'invagination de la muqueuse digestive, qui repousse au devant d'elle la masse mésenchymateuse, il est formé de deux sortes d'éléments: les *petites cellules nucléées* et les *grandes plaques anucléées*. Ces dernières correspondent à une haute différenciation en rapport avec le phénomène respiratoire. Il est à noter que ce revêtement d'origine épithéliale *est considéré comme continu*. Les petites cellules anucléées seraient à l'origine des cellules à poussières et des plasmods que l'on observe dans certaines broncho-pneumonies. Ces vues coïncident d'ailleurs avec celles d'Ogata sur les origines multiples des macrophages et sur la non-spécificité de la phagocytose pour le mésenchyme actif.

Pour les autres (Sabin, Doan et Cunningham, Policard, Argaud, Bratiano), le revêtement alvéolaire est d'origine mésenchymateuse. Lors de la première respiration l'épithélium tapissant les poumons « crèverait », et l'air ferait irruption dans la masse mésenchymateuse sous-jacente. Les histiocytes de celle-ci prendraient alors une disposition « épithélioïde », tout comme les rétothéliums prennent sous l'influence d'un flux liquide la forme « endothélioïde ». Le revêtement ne serait pas alors continu, mais discontinu, les grandes plaques anucléées n'étant considérées que comme un amas de prolongements membraniformes des petites cellules nucléées (histiocytes). Les caractères cytologiques de ces dernières les rapprochent d'ailleurs des histiocytes (chondriome, enclaves lipoidiques, bilirubine parfois) et, d'autre part, elles prennent la coloration vitale (Bratiano, Francescon, Midy).

Lang (1930) se range à une opinion éclectique. Il considère que seules feraient partie du mésenchyme actif les cellules interalvéolaires (trame pulmonaire), mais que les cellules dites « épithéliales » seraient en réalité conjonctives.

Sans vouloir prendre parti, dans ce débat, notons simplement l'importance du système réticulo-histiocytaire des poumons et, au cas où le revêtement alvéolaire serait

épithélial, la synergie fonctionnelle étroite qui doit exister entre lui et les histiocytes sous-jacents.

Parallèlement à son extension morphologique, le mésenchyme actif pulmonaire a une grosse activité physiologique. Ses fonctions sont nombreuses. D'abord son rôle *antixénique* est fondamental. Marqué non seulement dans la fonction péxique et macrophagique (cellules à poussières, silicose, anthracose), il s'exerce aussi par voie humorale. De Boissezon vient de mettre en évidence le rôle important du mésenchyme pulmonaire dans l'immunisation par voie sous-cutanée. Ses *actions métaboliques* sont aussi de premier plan (voir la mise au point récente de Robert): fonctions lipopexique et lipodiérétique (Roger et Binet), métabolisme du cholestérol (Abelous et Soula), des lécithines (Grigaut et Yovanovitch), fonctions glycolytiques et protéolytiques (Roger et Binet), métabolisme des pigments porphyriques (Granel). De plus, il est probable que ce mésenchyme actif joue un rôle dans les échanges respiratoires (oxygène, gaz carbonique, eau).

Signalons enfin qu'il existe dans les poumons, en plein tissu conjonctif, des formations lymphoïdes, parfois très abondantes (rongeurs). On peut donc conclure avec Argaud que, dans les poumons, le tissu réticulo-histiocytaire exerce la totalité des fonctions reconnues au système.

★★

Le mésenchyme actif du *foie* est représenté par l'ensemble des cellules de Kupffer qui forment la paroi des capillaires hépatiques ou plutôt des sinusoides. En effet, elles ne représentent pas un endothélium au vrai sens du mot, mais plutôt un rétothélium endothéloïde qui, se classe parmi les rétothéliums paramyéloïdes d'Ogata. Décrites pour la première fois par von Kupffer (1876-1899) qui les nommait « cellules étoilées », elles ont été depuis l'objet de nombreux travaux. Citons ceux de Nathan (1908) et de Schilling (1909), et, après les publications

d'Aschoff, ceux de Blondel (1933), de Zylberszac (1935) et de Vauthey (1938), où l'on trouvera de plus amples détails.

L'origine et la multiplication des cellules de Kupffer ont suscité de nombreuses discussions. Il paraît certain qu'elles peuvent se multiplier par mitose (Zylberszac). Leur formation à partir d'histiomonocytes sanguins est extrêmement controversée. Le problème a été soulevé par de Haan et Hoekstra qui injectent à un animal des histiocytes tatoués au bleu trypan, puis les retrouvent dans le foie sous forme de cellules de Kupffer. Ce résultat est confirmé par Hamazaki et Wanatabe, mais infirmé au contraire par Seemann et Theodorowitsch. Le débat reste ouvert.

Mieux connue est la destinée de ces éléments. Ils peuvent incontestablement se mobiliser, se transformer en histiocytes. Une preuve formelle en a d'ailleurs été donnée de façon très élégante par Peyton-Rous et Beard. Ces auteurs tatouent les cellules de Kupffer par une solution d'oxyde ferrique, les libèrent des tissus environnants en associant un fort massage du foie à une perfusion de cet organe, les récoltent au moyen d'un électro-aimant, et enfin les mettent en culture. Dans cette culture, elles prennent les formes caractéristiques des histiocytes.

La destinée des cellules de Kupffer chargées de colorant a été étudiée par Zylberszac après injection de chlorophylle. Elles ne sont pas éliminées par voie sanguine, mais forment de véritables granulomes autour des canalicules biliaires ou des veines centro-lobulaires, sans toutefois y pénétrer. Là elles dégénèrent sur place.

Les fonctions du mésenchyme actif hépatique sont avant tout antixéniques, secondairement métaboliques. La cellule de Kupffer réalise une barrière doublant la barrière intestinale. Elle arrête de nombreux produits nocifs provenant de l'intestin (germes, scatol et indol, molécules d'albumine non désintégrées). Ces produits sont soit détruits sur place, soit cédés à la cellule hépatique

qui les élimine directement ou les transforme en produits moins toxiques. La corrélation fonctionnelle est étroite entre cellule de Kupffer et cellule hépatique.

Terminons enfin en insistant sur quelques particularités que présente la cellule de Kupffer parmi les autres éléments réticulo-histiocytaires. Elle a un pouvoir d'athrocytose remarquablement élevé ; sa vitesse d'adsorption est énorme et est en rapport avec la circulation intense du foie (Zylberszac). D'autre part, c'est le seul élément du mésenchyme actif capable de réduire l'or (Danilowa) (cette propriété avait d'ailleurs été utilisée par von Kupffer dans ses recherches). Enfin, d'après Peyton-Rous et Beard, ces cellules se transforment bien dans les cultures en histiocytes, mais en histiocytes un peu spéciaux, beaucoup plus adhésifs et à prolongements beaucoup plus importants.

3. LES TERRITOIRES A FONCTION METABOLIQUE PREDOMINANTE

On doit distinguer les portions du mésenchyme actif jouant un rôle dans le *métabolisme général*, que l'on rencontre dans

les reins,

les glandes endocrines,

et les portions n'influant que sur le *métabolisme local* de l'organe où elles se trouvent, donc sur sa trophicité. On les rencontre dans

les articulations (synoviale),

le système nerveux.

Nous envisagerons tour à tour ces divers organes.

A. — LES REINS.

Comme dans la plupart des autres organes, le mésenchyme actif n'est représenté dans le rein que par les

histiocytes des gaines périvasculaires (rétothéliums adventiciels d'Ogata). Ils n'acquièrent pas d'ailleurs là de développement spécial. On peut cependant s'attendre à une certaine activité métabolique de ces éléments, en particulier de ceux qui se trouvent dans les glomérules de Malpighi. Il existe en effet des cellules athrocytaires dans le peloton glomérulaire, entre les diverses anses vasculaires et sous l'épithélium qui recouvre le glomérule (et qui fait partie de la capsule de Bowmann) (Midy).

La physiologie de ces formations réticulo-histiocytaires se confond avec celle du glomérule. Sans revenir sur les diverses théories qui ont été proposées, il faut signaler que c'est probablement là que se fait la filtration urinaire (alors que les tubes font une sécrétion ou une résorption sélective). Le tissu réticulo-histiocytaire semble y jouer le même rôle que dans tous les vaisseaux pour la filtration de la lymphe, et que dans les plexus choroïdes pour la filtration du liquide céphalo-rachidien. Je reviendrai sur cette conception à propos de la réticulose amyloïdique.

B. — LES GLANDES ENDOCRINES.

Là encore, il est probable qu'il existe des connections étroites entre la physiologie d'une glande et celle du territoire réticulo-histiocytaire correspondant. Cependant cette partie de l'histophysiologie est très peu connue, la description des territoires réticulo-histiocytaires endocriniens étant encore la source de nombreuses discussions qui ne seront que rappelées ici.

Dans le *pancréas*, feraient partie du mésenchyme actif, en plus des histiocytes adventiciels, certaines cellules étoilées décrites par Lubarsch et homologuées par lui aux cellules de Kupffer du foie.

Dans les *glandes génitales*, il ne semble pas que les cellules interstitielles doivent être considérées comme appartenant au mésenchyme actif, ainsi que quelques au-

teurs l'ont soutenu. Les histiocytes simples y sont d'ailleurs peu nombreux, mais ils paraissent toutefois concourir à l'édification du corps jaune.

Dans l'*hypophyse*, Aschoff décrivait déjà des endothéliums à structure réticulaire qu'il faisait entrer dans son système. La question ne paraît pas avoir été reprise depuis.

De même, dans les *surrénales*, Aschoff a décrit aussi des endothéliums à structure réticulaire. Ceux-ci se trouvent dans la zone corticale, entre les cordons glandulaires. Leur situation les rend comparables aux sinusoides hépatiques.

Ce sujet a été davantage étudié et il semble que l'on soit en mesure, à l'heure actuelle, de ranger ces formations parmi les rétothéliums endothéloïdes paramyéloïdes d'Ogata. La meilleure preuve est le « tropisme » qu'ont pour elles les cellules myéloïdes ; il est classique en effet d'observer, à la suite de Hayashi, des foyers d'érythropoïèse surrénale après splénectomie (et c'est là la caractéristique fondamentale des rétothéliums paramyéloïdes).

Enfin, c'est la question du *thymus* qui a été la plus débattue. Il a d'abord été comparé aux amygdales et rangé parmi les organes lympho-épithéliaux. Formé en effet aux dépens de l'épithélium de la troisième poche branchiale, il est constitué essentiellement par des restes épithéliaux, par des éléments ressemblant fortement aux lymphocytes (mais non groupés en follicules), et enfin par un réticulum. Les opinions sur la nature de ces divers éléments varient selon les auteurs. Voici, d'après Worms et Klotz, les diverses thèses qui ont été proposées.

Les éléments d'aspect lymphocytaire, ou thymocytes, seraient pour Hammar des lymphocytes, ce qui justifierait alors le terme d'organe lympho-épithélial. Cependant Dustin leur attribue une origine épithéliale, et il y aurait simplement convergence de forme entre lymphocytes et thymocytes.

Le réticulum thymique, d'origine épithéliale pour Hammar, a été rangé dans le système réticulo-histiocytaire par Lubarsch et par Babès, mais cette dernière opinion a été fortement combattue.

Quelle serait alors la part du système réticulo-histiocytaire dans le thymus ? Il semble que réticulum et thymocytes soient d'origine épithéliale et que le mésenchyme actif y soit représenté seulement par les gaines adventicielles. Ces gaines sont ici particulièrement développées et envoient dans l'intérieur du parenchyme thymique de très nombreux histiocytes libres (représentés pour Worms et Klotz par des éléments nommés « cellules lymphoïdes »). Il est à noter que ces éléments mésenchymateux présentent de fortes aptitudes réactionnelles ; dans quelques cas de réticulopathies qui seront étudiés plus loin, j'ai pu assister à la formation sur place, à leurs dépens, de diverses cellules (éosinophiles et mastocytes, voir figures 11 et 12). Cette sensibilité particulière des éléments réticulo-histiocytaires du thymus fait de cet organe, au moins chez l'enfant, un « réactif » de premier ordre pour les atteintes réticulo-histiocytaires (presque aussi important que les centres clairs).

C) SYNOVIALES ARTICULAIRES.

D'après les travaux de Sabrazès (voir les monographies récentes de Policard et de Sabrazès et de Grailly) les synoviales, qui ne sont en rien homologables à des séreuses, sont formées de deux types de cellules (d'où deux sortes de synoviales d'après la prédominance de l'un ou l'autre de ces types) : des fibrocytes et des éléments de nature histiocytaire. Ces derniers, intermédiaires entre fibroblastes et histiocytes, ont des propriétés athrocytaires et phagocytaires, mais moins marquées que celles des histiocytes. D'autre part, ils contribuent à la formation d'un réseau de fibres grillagées argentophiles, analogues aux fibres réticulaires.

Ces éléments représentent donc un équivalent articulaire du mésenchyme actif. Sous certaines influences (inflammations), ils peuvent d'ailleurs se mobiliser et passer dans le liquide articulaire (voir Bezançon et Weill).

D) SYSTÈME NERVEUX.

Si les éléments réticulo-histiocytaires du système nerveux sont peu abondants, ils n'en offrent pas moins un intérêt considérable du fait de leur haute spécialisation fonctionnelle. Cette spécialisation est d'ailleurs plus ou moins marquée, et se fait dans des directions différentes. Elle retentit parfois sur la forme des éléments, si bien que l'on peut en définitive distinguer *les éléments ayant conservé la forme histiocyttaire et ceux qui l'ont perdue*.

**

Les *histiocytes* du système nerveux sont localisés dans les tissus d'origine mésodermique, c'est-à-dire les méninges, les régions périvasculaires, et les plexus choroïdes. Ces formations sont d'ailleurs parfaitement homologables entre elles.

Dans les méninges, il existe des histiocytes banaux provenant des adventices des vaisseaux méningés. Mais il y a plus, et c'est là un fait intéressant. Les cellules leptoménigées, les *méninocytes*, peuvent se mobiliser et se transformer en macrophages. Cette transformation se fait d'ailleurs un peu à la manière de ce qui se passe pour les fibroblastes conjonctifs, ainsi que l'ont montré Weed, Essick et Woollard. S'agit-il là d'une identité ou d'un simple phénomène de convergence ? Pour Oberling les méninocytes seraient d'origine ectodermique et proviendraient des méninogoblastes issus de la crête neurale. Pour d'autres auteurs, au contraire, les méninges ne représenteraient qu'une masse de tissu conjonctif jeune. Ogata reprend même l'expression créée par Cushing de *méninogothéliums* et les dé-

crit comme intermédiaires entre rétothéliums et endothéliums.

Quoi qu'il en soit, il existe dans les méninges, la leptoméninge surtout, des histiocytes. Bratiano et Llobart ont insisté sur leur rôle fondamental dans la pie-mère profonde et superficielle. Du Bois montra que la plupart des cellules libres dans le liquide céphalo-rachidien et nommées « lymphocytes » sont en réalité des histiocytes, provenant soit des adventices, soit des méningocytes.

Les *vaisseaux* qui pénètrent dans le parenchyme nerveux entraînent à leur suite une mince lame de leptoméninge qui les sépare toujours des tissus ectodermiques.

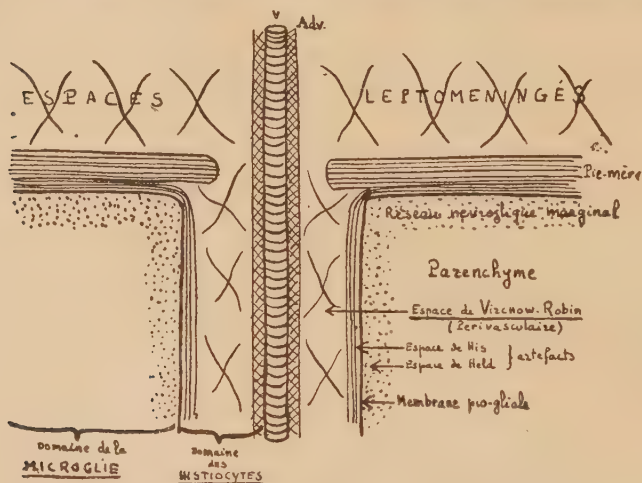


FIG. 6. — Les régions périvasculaires du tissu nerveux. Schéma représentant un vaisseau (V), entouré de son adventice (Adv.), qui s'enfonce dans le parenchyme nerveux, en refoulant autour de lui diverses formations.

C'est ainsi qu'autour des vaisseaux s'étagent diverses formations (Cobb) (fig. 6) : d'abord l'*adventice*, puis un *espace* homologable à l'*espace arachnoïdien* (espace dit de Virchow-Robin, ou *périvasculaire*), puis la *membrane « pio-gliale »* (1) formée à l'intérieur par un tissu mésodermique

(1) La membrane pio-gliale peut se présenter comme clivée en ses deux formations (d'où un autre espace décrit, celui de His). Mais il ne s'agit là que d'un artefact.

homologable à la leptoménige et à l'intérieur par la « membrana limitans gliae » formée par les pieds des astrocytes et d'origine ectodermique, enfin la première couche nerveuse représentée par un feutrage névroglie très serré, ou « réseau névroglie marginal » (entre les mailles duquel se trouve l'espace de Held). Le domaine des histiocytes est représenté par l'adventice et l'espace périvasculaire. Toutes ces formations sont nettement visibles et identifiables autour des gros vaisseaux. Autour des capillaires elles ne sont en quelque sorte que potentielles, les cellules qui les forment sont clairsemées. Il ne reste là en définitive que l'endothélium, quelques histiocytes qui prennent plus ou moins les caractères de la microglie, enfin des pieds astrocytaires.

Il faut souligner ici l'importance particulière de la membrane pio-gliale. En effet cette formation réalise de toutes parts la séparation entre les tissus ectodermiques et les tissus mésodermiques. Elle tapisse aussi bien les vaisseaux que les surfaces méningées du névraxe. Sa structure est complexe en ce sens qu'elle réalise une intrication de différents tissus : des expansions névroglie pénètrent au sein des lames conjonctives et forment des véritables crampons liant fortement le réseau névroglie marginal et la pie-mère (Roussy, Lhermitte et Oberling). Ces pieds piaux ou « pieds méningés », sont absolument homologues des pieds névroglie vasculaires qui, eux, s'insèrent sur la partie périvasculaire de la membrane pio-gliale.

Ainsi les espaces périvasculaires apparaissent comme des dépendances des espaces leptoméningés, comme des évaginations de ceux-ci. Ils sont formés exactement par les mêmes constituants et réalisent, semble-t-il, un vaste système de drainage du névraxe, remplaçant les lymphatiques. Ils sont toutefois séparés complètement du tissu ectodermique par la membrane pio-gliale, sans être en communication avec les espaces périneuronaux (conception de Riser et de ses élèves Laborde et Gadrat).

Les plexus choroïdes ont une structure complexe, ecto-

mésodermique. Ils sont formés par des touffes vasculaires entourées par du tissu conjonctif (homologable à celui des adventices et des méninges), puis par un épithélium épendymaire. En somme leur structure rappelle celle d'autres organes : glomérules rénaux, lobules hépatiques (comme l'a fait remarquer Sakamoto) où un tissu réticulo-histiocytaire est interposé entre le courant circulatoire et l'épithélium ou le parenchyme. Le rôle des histiocytes des plexus choroïdes a été mis en évidence par Mme Zand, après injections de bleu trypan. Certains de ces histiocytes peuvent même se différencier en « cellules granuleuses interstitielles », probablement sécrétrices, décrites par Sundwall et ressemblant assez aux mastocytes. Il semble donc que les éléments réticulo-histiocytaires des plexus choroïdes jouent un rôle dans la filtration du liquide céphalo-rachidien et peut-être aussi dans l'élaboration de certains de ses constituants. Nous verrons plus loin la part qu'ils prennent à la constitution de la barrière hémoméningée.

**

La question de la *microglie* (ou mésoglie) a été longtemps discutée et le reste encore. Ce troisième élément des centres nerveux (en plus des neurones et de la névroglie), soupçonné déjà par de nombreux auteurs, entre autres Cajal, a été décrit principalement par del Rio-Hortega (1919-1921) qui a donné sur le sujet une assez récente mise au point (1930-1932).

Les éléments de la microglie, ou *microgliocytes* (fig. 7 et 9) sont caractérisés d'une part par un noyau petit, foncé et polymorphe, très différent de celui des autres éléments nerveux, et d'autre part par un cytoplasme ramifié très spécial. Ce dernier ne peut être mis en évidence que par les imprégnations au carbonate d'argent (technique de Rio-Hortega). Les prolongements cytoplasmiques possèdent des ramifications secondaires ou tertiaires, qui sont garnies d'abondantes petites branches très minces leur donnant un

aspect épineux caractéristique. Selon le nombre de ces prolongements, la cellule est mono-, tri- ou multipolaire..

La microglie se retrouve dans toutes les régions du système nerveux central, avec quelques variantes locales sans gros intérêt. Plus intéressantes sont les *relations de la microglie* avec les autres constituants du tissu nerveux. Certains microgliocytes sont *satellites des neurones*, leurs prolongements embrassant les dendrites ou l'axone. D'autres, *satellites vasculaires*, chevauchent les capillaires dont ils conservent la direction générale. Enfin la plupart ne sont en relations étroites ni avec les neurones, ni avec les vaisseaux.

L'*histogénèse* de la microglie est très particulière. D'après les recherches de del Rio-Hortega, ces éléments n'apparaissent que très tardivement dans le système nerveux (au moment de la naissance et après chez les petits animaux de laboratoire tels que lapin et chat), et y arrivent par immigration. Ils pénètrent dans le névraxe par certains points où la pie-mère est en contact direct avec la substance blanche (pour le cerveau autour du repli méningé de la fente de Bichat). Dès la naissance, ces « sources microgliquiques » sont bourrées de cellules rondes, connues déjà depuis longtemps (Virchow en 1867 en faisait les stigmates d'une « encéphalite des nouveau-nés ») et qui n'ont encore aucun caractère de la microglie. A partir de ces foyers, les cellules migrent en s'infiltrant dans le tissu nerveux et en changeant de forme. Elles deviennent amiboïdes, puis ramifiées (fig. 8 et 10). Cette migration, dirigée probablement par un tropisme, s'effectue parmi le feutrage serré des fibres nerveuses et des éléments névrogliques, dans les espaces périvasculaires ou périneuronaux.

Quant à la nature des cellules originelles, Rio-Hortega les assimile à des histiocytes de la pie-mère (origine mésodermique), tandis que d'autres auteurs les rattachent à des cellules épendymaires. La majorité cependant est de l'avis de Rio-Hortega.

La *signification* et la *nature* des cellules microgliquiques est

encore débattue. Quelques auteurs les assimilent aux autres éléments gliaux et leur assignent donc une origine ectodermique (par exemple Roussy, Lhermitte et Oberling). La plupart cependant se rangent à l'avis de del Rio-Hortega qui en fait des éléments réticulo-histiocytaires. Citons principalement Rezza, Jimenez-Asua, Penfield, Gozzano. Voici les divers arguments sur lesquels ils se fondent :

1° L'*origine mésodermique* de la microglie.

2° Il existe des *analogies morphologiques* incontestables entre les jeunes éléments microgliaux et les histiocytes, à condition que l'on utilise les mêmes techniques pour les mettre en évidence. L'imprégnation au carbonate d'argent présente en effet les histiocytes sous un aspect tout nouveau, avec de nombreux pseudopodes ramifiés (Rio Hortega et Jimenez-Asua, Cone).

3° Les données de la *coloration vitale* varient selon les cas. A l'état normal, la microglie ne se colore pas, cela à cause de la barrière hémato-encéphalique. Pour rompre cette barrière, l'on s'est adressé à des blessures cérébrales expérimentales. Russel, Zand, par exemple, ont obtenu ainsi la coloration vitale, non des microgliocytes eux-mêmes, mais des formes pseudopodiques et des corps granuleux qui en dérivent (voir 2° partie, chapitre III). Cependant Brattiano et Guerriero pensent avec raison qu'il ne s'agit pas là de colloïdopexie, mais d'une « erreur post-vitale » (ce que j'ai nommé la coloration « trans-vitale » dans le chapitre III). Enfin Buno est arrivé à colorer vitalement la microglie normale par injection de bleu trypan dans la citerne cérébelleuse inférieure de l'arachnoïde.

4° Costero a réalisé des *cultures in vitro* de la microglie et a montré la réalité de ses mouvements amiboïdes, et de son pouvoir colloïdopexique.

5° Enfin les données de l'histopathologie montrent la *transformation du microgliocyte en histiocyte* par rétraction progressive des prolongements (cf 2° partie, chap. III).

La *physiologie* du mésenchyme actif du névraxe est encore à peine ébauchée. Comme dans les autres organes, elle est essentiellement liée à celle des vaisseaux. Or la circulation cérébrale offre du moins deux points très particuliers : la *sécrétion du liquide céphalo-rachidien*, et l'existence de la *barrière ecto-mésodermique* (von Monakow) nommée aussi hémoméningée ou hémato-méningo-encéphalique. Ces deux phénomènes sont d'ailleurs étroitement liés l'un à l'autre.

A l'heure actuelle, il semble que le liquide céphalo-rachidien se forme à partir des parois vasculaires (théorie ubiquitaire). Ce ne serait là qu'un cas particulier de la formation du liquide interstitiel et de la lymphe. Parmi tous les vaisseaux produisant le liquide céphalo-rachidien, certains sont plus spécialisés dans cette fonction et forment les plexus choroïdes. On doit donc admettre que la barrière hémato-méningo-encéphalique se trouve le long de tous les vaisseaux du névraxe. Elle n'est d'ailleurs qu'un cas particulier de la perméabilité vasculaire (Gellhorn).

Reste à savoir quels sont les éléments du système vasculaire cérébral qui réalisent cette barrière. Quatre théories ont été proposées (voir Riser, Gellhorn) :

1° Pour Stern et Gautier, la barrière représente seulement une entité physiologique, réalisée par tout un ensemble de formations (névroglie, histiocytes, endothéliums, etc.).

2° Pour Mestrezat et pour von Monakow elle est réalisée uniquement par l'épithélium des plexus choroïdes.

3° Pour Mme Zand, le rôle du système réticulo-histiocytaire, représenté par les histiocytes des méninges et des espaces périvasculaires, est fondamental. C'est lui seul qui forme la barrière. Cette conception a été d'ailleurs fortement critiquée par Riser.

4° Enfin, Gaertner, Riser et ses élèves (Pétel en particulier) soutiennent la théorie purement vasculaire, la barrière résidant dans les endothéliums.

Il est difficile de prendre parti entre les opinions de ces

différents auteurs qui tous ont étudié la question de façon approfondie, et donnent des arguments sérieux en faveur de leur thèse et contre celles de leurs contradicteurs. Toutefois il est logique de concevoir que, là comme ailleurs, les histiocytes périvasculaires jouent un rôle plus ou moins important dans le passage de divers corps hors des vaisseaux. D'ailleurs Stern, Kassil et Lokschiner ont observé des modifications de la barrière à la suite du blocage réticulo-histiocytaire.

Les *fonctions de la microglie* sont encore plus mal connues. Son rôle antixénique est incontestable. Il est possible qu'elle ait en plus, sous forme de corps granuleux, des propriétés de transport des substances : les substances de déchets phagocytées seraient transportées le long des espaces périvasculaires pour être ensuite rejetées vers les méninges. Cependant, elle possède probablement une autre action, plus importante, d'ordre trophique. Comme le fait remarquer Rio-Hortega, il est difficile de concevoir une microglie n'ayant dans un système nerveux normal, qu'une « fonction d'attente ».



Cette longue étude sur le mésenchyme actif du système nerveux va permettre d'en avoir une vue générale. Fait unique dans l'organisme, le neurone s'entoure d'un réseau trophique, formé de cellules ayant la même origine embryonnaire que lui (névroglie). La névroglie réalise en effet un syncytium plus tassé sur les bords (réseau névroglie marginal) et limité de tous côtés, au contact des tissus mésodermiques, par la membrane pio-gliale. Dans les mailles de ce syncytium trophique sont plongés les neurones et leurs prolongements.

Pénétrant dans cette masse ectodermique, mais étant toujours séparé d'elle par la membrane pio-gliale, les vaisseaux entraînent avec eux du tissu conjonctif jeune, du mésenchyme actif, sous forme d'histiocytes péri-vasculai-

res. Pour une cause qui nous échappe encore la membrane pio-gliale devient perméable aux histiocytes à un certain moment de la vie embryonnaire. Ceux-ci pénètrent dans les mailles du syncytium névroglie ectodermique, se moulent sur ce réseau et, au contact du tissu nerveux, deviennent fortement argyrophiles : la microglie est ainsi formée. *La microglie apparaît en somme comme du mésenchyme actif ayant pu franchir la membrane pio-gliale.*

BIBLIOGRAPHIE

191. ARGAUD (R.). — Le S.R.E. de l'appareil respiratoire. *Prat. méd. fr.* 315, 1927.
192. BABÈS (A.). — Sur la nature du réticulum du thymus. *C. R. Soc. Biol.* 101, 196, 1929.
- 192 bis. BARBEY (E.). — L'amygdale palatine et le S.R.E. *Acta oto-laryng.* 15, 210-219, 1931.
193. BENOIT. — Sur la participation des cellules glandulaires lipopexiques interacineuses à l'élaboration du lait chez la souris blanche. *C.R. Soc. Biol.* 86, 609, 1922.
194. BEZANÇON (F.) et WEIL (M.-P.). — Histophysiologie générale du tissu articulaire. *Rev. du rhumatisme*, 1, 9-87, 1934.
195. BIZZOZERO et VASSALE. — Sulla produzione e nella rigenerazione degli elementi glandiolar. *Arch. per le Scienze med.* 11, 195, 1887.
196. BLONDEL E.). — Le S.R.E. du foie (cellules de Kupffer) et ses tumeurs malignes. *Thèse Paris* 1933.
197. DE BOISSEZON (P.). — Le rôle des poumons dans l'immunisation. *Biol. méd.* 28, 31-48, 1938.
198. BOUIN (P.). — Eléments d'histologie. Paris, Alcan, 1929.
199. BRATIANO (S.) et LIOMBART (A.). — Limites du S.R.E. Systèmes locaux, système général. *C.R. Soc. Biol.*, 101, 138, 1929.
200. — S.R.E. local de l'encéphale. Rôle de la pie-mère profonde et superficielle. Rôle de la mésoglie. *C.R. Soc. Biol.*
201. — S.R.E. local de l'encéphale. *Ann. Anat. pathol.* 849, 101, 905, 1929.
202. BUNO (W.). — Coloration vitale de la microglie. *C. R. Soc. Biol.* 114, 783, 1933.
203. — Cellules du S.N. prenant la coloration vitale *C.R. Soc. Biol.* 114, 785, 1933.

204. CARLETON (H.-M.). — Studies on epithelial phagocytosis, *Proc. roy. soc. Lond.* **108**, 1-10, 1933.
205. COBB (S.). — The cerebro-spinal blood vessels. In « *Cytology and cellular pathology of the nervous system* » de Penfield. New-York, Hoeber, 1932 (2, 577-610).
206. CONE. — Acute pathologic changes in neuroglia and in microglia. *Arch. of Neur. and Psych.* **20**, 34, 1328.
207. COSTERO. — Cultivo in vitro de la microglia. *Boll. Soc. exp. Hist. Nat.* **30**, 1930.
208. DANILOWA. — Eine einfache Methode zur elektiven Darstellung der Kupfferschen Sternzellen am Leichenmaterial. *Zentralbl. d. allg. Path. u. path. Anat.* **61**, 51, 1934.
209. DONNÉ. — Cours de microscopie. Paris, 1884.
210. DU BOIS (A.-H.). — S.R.E. et réactions méningées. *C.R. Soc. Biol.* **106**, 285, 1931.
211. DUNNING et FURTH. — Studies on the relation between microglia, histiocytes and monocytes. *Amer. J. Path.* **11**, 1935.
212. DUSTIN (A.-P.). — Différence de potentialité entre thymocyte et lymphocyte. *Rev. fr. endocrinol.* 1922.
213. ESSICK. — Formation of macrophages by the cells lining the subarachnoïde cavity in response to the stimulus of particulate matter. *Contrib. to embryology. Carnegie Inst. Wash.* 377, 1920.
214. FLORENTIN (P.). — La glande mammaire. *Biol. Med.* **27**, 361-406, 1937.
215. FRANCESCON (A.). — Ricerche sulla colorazione vitale del polmone. *Boll. Soc. ital. Biol. sperim.* 533-536, 1930.
216. GADRAT (J.). — L'espace périvasculaire. *Thèse Toulouse* 1931.
217. GELLHORN (E.). — La perméabilité en physiologie et pathologie générale. Trad. J. Régnier. Masson, 1936.
218. GOZZANO. — Sulla origine delle cellule granulo-adipose nelle ferite cerebrali. *Rev. neurol.* **1**, 371, 1928.
219. GRANEL. — Recherches histologiques sur les modifications de l'hémoglobine injectée dans l'organisme. *Arch. Anat. micr.* **25**, 104, 1929.
220. GRYNFELTT (J.). — Etude histologique des phénomènes sécrétoires de la glande mammaire. *Thèse Montpellier* 1936.
221. GUYESSE-PÉLISSIER. — Recherches expérimentales sur le poumon. *Arch. Anat. Microsc.* **19**, 159, 1923.
222. HAAN (DE) et HOEKSTRA. — Versuche über die Herkunft und die Deutung des Kupfferschen Systems der Leber. *Arch. f. exp. Zellf.* **5**, 35, 1928.
223. HAMAZAKI et WANATABE. — Ueber die Affinität der Histiozyten für die verschiedenen Organe und Gewebe. *Folia Haemat.* **39**, 12, 1929.
224. HAMMAR. — Zur Histogenese und Involution der Thymusdrüse. *Anat. Anz.* 1905.

225. — Les nouvelles données sur la morphologie du thymus. *Endocrinolog.*, sept. 1921.
226. JIMENEZ-ASUA. — Die Microglia und das RES. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.* **109**, 354, 1927.
227. KUPFFER (C. von). — Ueber Sternzellen der Leber. *Arch. f. mikr. Anat.* **12**, 1876.
228. LABORDE (H.). — Recherches sur la physiologie des plexus choroïdes et de la leptoméninge. *Thèse* Toulouse 1925.
229. LAMARQUE, TURCHINI, GIRAUD et BALMÈS. — Un cas d'auride. Athrocytose de sels d'or au niveau des téguments et sa localisation histologique. *Arch. Soc. Sc. Med. et biol. de Monip.* 566, 1939.
230. LANG (F.-Z.). — Ueber die Alveolarphagocyten der Lunge. *Virchows Arch.* **275**, 104-113, 1930.
231. MALJATZKAIA (M.-I.). — Ueber die Speichervorgänge von Vitalfarbstoff in der Darmwand. *Zeitsch. f. Zellf. u. mikr. Anat.* **18**, 110-180, 1933.
- MIDY (R.-M.). — Voir 18 et 19.
232. NATHAN (M.). — La cellule de Kupffer, ses réactions expérimentales et pathologiques. *Thèse* Paris 1908.
233. PENFIELD (W.). — Neuroglia and microglia. The interstitial tissue of the central nervous system. In *Special cytology*, de Cowdry. New-York, Hoeber 1928 (**2**, 1032-10683).
234. PEYTON-ROUS et BEARD. — Sélection with the magnet and cultivation of R. E. cells. *J. of. exp. Med.* **59**, 577, 1934.
235. — The characters of Kupffer cells living in vitro. *J. of. exp. Med.* **59**, 593, 1934.
236. POLICARD (A.). — Sur la nature du revêtement des alvéoles pulmonaires des mammifères. *Bull. d'Hist. appl.* **3**, 4, 1926.
237. — Physiologie générale des articulations à l'état normal et pathologique. Paris, Masson, 1936.
238. REZZA. — La cellule di del Rio-Hortega. *Rass. di studi psych.* **14**, 123, 1925.
239. RIO-HORTEGA (P. del). — Concepts histologique, morphologique, physiologique et physiopathologique de la microglie. *XI^e réunion neurologique internationale*, 2^e rapport, Paris 1930. (Article reproduit avec figures dans *Cytology and cellular pathology of the nervous system*, de Penfield. New-York, Hoeber, 1932, tome 2.)
240. RIO-HORTEGA (P. del) et JIMENEZ-ASUA (F.). — Sobre la fagocytosis en los tumores y en otros procesos patológicos. *Arch. de cardiol. y hemat.* **2**, 161, 1921.
241. RISER (M.). — Le liquide céphalo-rachidien. Masson, 1929.
242. — Le liquide céphalo-rachidien et la physiopathologie ventriculo-méningée. *Biol. Med.* **26**, 572-667, 1936.
243. ROBERT (P.-J.). — Physiologie du tissu pulmonaire. *Gaz. des hôp.* **112**, 1265-1272, 1939.

244. ROUSSY (G.), LHERMITTE (J.) et OBERLING (Ch.). — La névrogie et ses réactions pathologiques. *XI^e réunion neurologique internationale*. Premier rapport. Paris 1930.
245. RUSSEL (D.-S.). — Intravital staining of microglia with trypan blue. *Amer. J. of Path.* **5**, 451-457, 1929.
246. SABRAZÈS et DE GRAILLY. — Le milieu synovial physiologique et pathologique. Paris, Baillière, 1936.
247. SAKAMOTO (O.). — Les fonctions des plexus choroïdes. *Aichi Igk. Z.* **35**, 1189, 1928.
248. SCHILLING (V.). — Zur Morphologie, Biologie und Pathologie der Kupfferschen Sternzellen. *Virchows Arch.* **196**, 1, 1909.
249. SCHMIDT (V.). — Functions of tonsils. *Acta oto-laryng.* **10**, 486-508, 1927.
250. SEEMANN et THEODOROWITSCH. — Untersuchungen über die künstliche Einführung von eigenen durch Phagocytose markierten Blutzellen ins Blut. *Zeitschr. f. exp. Med.* **69**, 742, 1930.
251. STERN, KASSIL et LOKSCHINA. — Effet du blocage de l'appareil RE sur le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique. *C. R. Soc. Biol.* **99**, 538, 1928.
252. SUNDWALL. — The choroid plexus with special reference to granular cells. *Anat. Rec.* **12**, 221, 1917.
253. VAUTHEY (M.). — Aperçus nouveaux sur le SRE de la glande hépatique. *Gaz. des Hôp.* **111**, 557, 1938.
254. WEED (L.-H.). — The meninges, with special reference to the cells covering the leptomeninges. In *Cytology and cellular pathology of the nervous system*, de Penfield, New-York, Hoeber 1932 (**2**, 613-634).
255. WOOLLARD. — Vital staining of the leptomeninges. *J. Anat.* **58**, 89, 1924.
256. WORMS (G.) et BARTHÉLEMY (A.). — Physiologie des amygdales. *Biol. Med.* **29**, 485-530, 1939.
257. WORMS (G.) et KLOTZ. — Le thymus, Paris, Masson 1935.
258. WORMS (G.) et LE MÉE. — Les foyers amygdaliens. *Congrès français d'O.R.L.* 1931.
259. ZAND (N.). — La microglie et les histiocytes. *Ann. anat. path.* **7**, 1930.
260. ZYLBERLAST-ZAND (N.). — Rôle protecteur de la pie-mère et des plexus choroïdes. *Revue Neurol.* **235**, 1924.
261. ZYLBERSZAC (S.). — Contribution à l'étude expérimentale de la cellule de Kupffer. *Arch. Med. ex.* **10**, 219, 1235.

CHAPITRE V

EXPLORATION DU MESENCHYME ACTIF

- I. *Exploration anatomique.*
- II. *Exploration histologique.*
- III. *Exploration physiologique.*

Du fait de sa diffusion dans l'organisme, et de ce que ses territoires font partie intégrante de divers organes, le mésenchyme actif ne peut être étudié directement. A l'inverse des autres systèmes, il n'a pas de « fenêtre » ouverte sur l'extérieur. Tout au plus l'examen clinique permettra-t-il d'apprécier la forme et les dimensions des deux organes qui en contiennent le plus, la rate et le foie. A part cela, la clinique ne met en évidence que des signes d'emprunt.

C'est alors que les divers procédés de laboratoire connaissent, comme d'ailleurs pour l'étude du sang, un grand succès. Ils se sont multipliés, chacun tendant à explorer le système réticulo-histiocytaire d'une façon différente.

Ces procédés se divisent en trois groupes : exploration anatomique, exploration histologique, exploration physiologique.

1. EXPLORATION ANATOMIQUE

Cette méthode met en évidence la forme et la dimension de la rate et du foie. Elle ne donne en somme que des indications qui confirment les données cliniques et n'arrive pas à serrer de près la question. De plus, cette technique n'étant pas sans danger, elle est à l'heure actuelle à peu près abandonnée.

Il s'agit là de l'*hépatosplénographie* (Kadrinka 1931) ou examen radiologique après injection de dioxyde de thorium (thorotrast). Cette substance, de nature colloïdale, est athrocytée par les éléments réticulo-histiocytaires comme Oka, puis Radt, l'avaient déjà montré. De plus, elle est opaque aux rayons X.

Cependant les injections de thorium ont de nombreux inconvénients : c'est une substance radioactive dont les effets dans l'organisme sont à ce titre suspects. De plus, et c'est là l'argument majeur, son élimination est très lente. Elle réalise une sorte de blocage permanent du système réticulo-histiocyttaire. Cette persistance a été démontrée par Benhamou sur une biopsie hépatique un mois après l'injection et, plus récemment par Lanari, Jorg et Aguirre sur de nombreuses pièces biopsiques ou nécropsiques. Ces derniers auteurs insistent d'ailleurs, sur l'apparition de lésions (formations de granulomes, nécrose ischémique).

Enfin de nombreux auteurs (Lambin et Gérard, Bazy et Coste par exemple) ont insisté sur les troubles cliniques consécutifs à l'hépatosplénographie.

En définitive, cette méthode doit être actuellement rejetée, d'autant plus qu'elle n'offre pas de sérieux avantages sur la radiographie simple (Benhamou).

Elle a été cependant reprise récemment par Ledoux-Lebard avec d'autres substances que le thorotrast, des suspensions colloïdales d'esters d'acides gras iodés. Ces suspensions s'élimineraient rapidement et ne seraient pas toxiques, tout en donnant d'aussi beaux résultats que le thorotrast.

2. EXPLORATION HISTOLOGIQUE

Ce procédé consiste à explorer l'état morphologique des éléments réticulo-histiocytaires. Cette exploration coïncide en général avec celle du sang et des tissus hémopoïétiques

et elle permet de mettre ainsi en évidence simultanément les réactions cellulaires réticulo-histiocytaires et les modifications qu'elles créent dans le sang et les tissus hémo-poïétiques.

Cette méthode d'exploration est basée sur l'examen du sang (hémogramme), sur des biopsies (ganglions surtout) et sur des ponctions d'organes (splénogramme, myélogramme).

Dans le sang, les éléments réticulo-histiocytaires sont uniquement représentés à l'état normal par les *monocytes* (1), au taux de 5 à 6 pour cent. Cette proportion peut d'ailleurs s'élever fortement dans les syndromes monocytaires (mononucléose infectieuse, leucémie à monocytes). Dans certains cas pathologiques, on peut trouver à côté des monocytes, des formes plus jeunes, monoblastes ou cellules monocytoïdes, et parfois des cellules « endothéliales », ou plutôt endothélioïdes, desquamées.

Les *ganglions*, explorés par biopsie ou par ponction, sont surtout atteints au cours des « lympho-réticuloses ». Les éléments réticulo-histiocytaires prolifèrent aux dépens du tissu lymphoïde, et cela dans deux localisations principales, les centres clairs folliculaires, et les sinus médullaires. Parfois, il se forme des cellules monstrueuses, faciles à mettre en évidence (type cellule de Sternberg) ou des hyperplasies fibreuses (ou cours des « fibro-réticuloses »).

La *ponction splénique* renseigne uniquement sur l'état de la pulpe rouge. D'après Tempka et Kubiczek, les éléments réticulo-histiocytaires y seraient représentés par des cellules réticulées (2 %), des monocytes (0,5 %), des éléments intermédiaires entre cellules réticulées et monocytes, les cellules monocytoïdes (1 %), enfin des plasmazellen que ces auteurs font dériver des histiocytes (0,5 %).

Enfin, les données de la *ponction sternale*, du myélogramme, ont été récemment précisées dans ce domaine par Loeper et Mallarmé. Le pourcentage global des éléments

(1) A l'état normal, les monocytes du sang ne se présentent que sous la forme dite « grand mononucléaire ».

réticulo-histiocytaires serait de 1 à 3 %. Ils comprendraient des cellules endothéliales (analogues aux cellules réticulées de Tempka et Kubiczek), des monocytes et des plasmazellen qu'ils rangent eux aussi dans le système réticulo-histiocytaire (1).

Dans de nombreux cas, splénogramme et myélogramme peuvent contenir des éléments anormaux (qui seront envisagés ultérieurement) : mégacaryocytes dans la rate, cellules de Sternberg, lipophages du type Gaucher ou Niemann-Pick, cellules néoplasiques, etc.

Enfin, le plus souvent, l'examen du sang ou des tissus hémopoïétiques ne donne pas de renseignements directs. Seuls les éléments non réticulo-histiocytaires des hémogrammes, myélogrammes et splénogrammes sont modifiés. Les modifications sont parfois banales (anémie, leucocytose, hypoplaquettose, etc.), parfois plus caractéristiques (érythroblastose, syndrome leucémique).

Cependant il est de nombreux cas où ces différents modes d'exploration ne donneront aucun résultat : pas de modifications qualitatives ou quantitatives des éléments réticulo-histiocytaires, pas de retentissement sur les autres éléments sanguins. Il faudra alors s'adresser à l'exploration physiologique, fonctionnelle, du mésenchyme actif.

3. EXPLORATION PHYSIOLOGIQUE

Le même problème se pose dans le cas du mésenchyme actif et dans celui d'organes à fonctions multiples, tels que le foie. Peut-on, par l'exploration d'une des fonctions, connaître l'activité des autres ? Il semble que, comme pour le foie, l'on doive répondre par la négative et qu'il existe une *dissociation des fonctions réticulo-histiocytaires*.

(1) Rappelons que les plasmazellen, ou plasmocytes sont en réalité des cellules inflammatoires, n'ayant en commun qu'une analogie de forme, et provenant de diverses origines : monocytes, histiocytes, mais surtout lymphocytes. Il vaut mieux les désigner sous le terme plus vague de « cellules plasmocytaires ».

Les fonctions réticulo-histiocytaires se distinguant en antixéniques, métaboliques et cytopoïétiques, les procédés d'exploration se répartissent en trois groupes parallèles :

1° *Exploration des fonctions antixéniques* se faisant surtout par la colloïdopexie de substances diverses.

2. *Exploration des fonctions métaboliques* : dosage de la bilirubinémie indirecte, de l'urobilinémie, recherche de l'urobilinurie.

3° *Exploration des fonctions cytopoïétiques* : méthode de Kauffmann (vésicatoire), de Camerer (abcès de fixation).

★★

De nombreuses méthodes ont été proposées pour explorer la *fixation vitale* (voir Du Bois, Dieryck). Elles sont toutes basées sur le même principe : injection intra-veineuse d'une quantité connue de substance colloïdale athrocytable, suivie, après un certain intervalle de temps, d'un dosage de cette substance dans le sang. Si le choix du colloïde est judicieux (élimination lente par le rein et le foie), la différence entre la quantité injectée et la quantité dosée est proportionnelle à l'activité athrocytaire du système réticulo-histiocyttaire.

Les substances choisies sont diverses : métaux colloïdaux (saccharate de fer : Leites et Riabow), produits organiques (émulsion de graisse ou oléokoniol : Saxl et Donath), colorants colloïdaux (tétrachloro-phénolphtaléine, rose bengale, mais surtout rouge congo).

Le *rouge congo*, préconisé par Adler et Reimann (1925) est un colloïde électronégatif, donc pouvant être athrocyté, absolument inoffensif, et de diffusion très lente, donc très lentement éliminable (sauf en cas de néphrose).

Voici la technique de cette épreuve, d'après Adler et Reimann : injection intraveineuse de 12 cc. d'une solution de rouge congo à 1/100, suivie de deux prélèvements sanguins, l'un 4 minutes après, l'autre 1 heure après. Le premier échantillon donne la dilution

initiale du colorant, le deuxième la dilution après la fixation vitale. Le dosage est colorimétrique (en comparant les sérums avec une solution aqueuse à 1/10.000). Le résultat s'exprime par le quotient ————— en pour cent, c'est l' « index rouge congo ».

dilution terminale
dilution initiale

Plusieurs causes d'erreur sont à prendre en considération : la coloration du sérum par un produit autre que le rouge congo (hémoglobine), l'élimination rapide du colorant (néphrose), et enfin son adsorption par une substance pathologique telle que la substance amyloïde.

Récemment, avec Serre, j'ai pu reprendre l'étude de cette méthode, en la modifiant légèrement. Voici notre technique :

Malade pesé, à jeun, injection intraveineuse d'une solution aqueuse de rouge congo à 1/100, à la dose de 1 cc. par 10 kg. de poids (1 mgr. par kg.). Premier prélèvement, *une minute* après la fin de l'injection (attendre une minute, la seringue en place, laisser écouler une petite quantité de sang, prélever 15 cc. de sang sur 1 cc. d'oxalate de sodium à 2/100). Deuxième prélèvement identique, une heure après. Centrifuger 20 minutes les deux échantillons. Vérifier au spectroscope s'il n'y a pas hémolyse. Comparer les deux plasmas au colorimètre. L'index rouge congo est le rapport des deux hauteurs lues sur le colorimètre.

Cette technique diffère par trois points de celle d'Adler et Reimann : 1° La dose injectée est proportionnelle au poids (A. et R. utilisent « 10 à 12 cc. » sans préciser), mais plus faible d'ordinaire que celle d'A. et R.; 2° Le premier prélèvement se fait une minute au lieu de 4 après l'injection. Le colorant a certainement eu le temps de se mélanger avec le sang, la durée totale d'un circuit circulatoire n'étant chez l'homme que de 23 secondes ; 3° Les deux plasmas sont comparés directement au colorimètre, ce qui évite les erreurs dues à la coloration du sérum.

Les résultats de cette épreuve sont les suivants :

1° Index entre 50 et 70 % : état normal.

2° Entre 70 et 80 % (un peu augmenté) : inhibition réticulo-histiocytaire légère.

3° Entre 80 et 90 % (élevé) : infections graves, après splénectomie.

4° Entre 90 et 100 % (très élevé) : fixation vitale très défectueuse, sidération réticulo-histiocytaire presque complète. Élément de mauvais pronostic au cours des infections.

Avec Serre, nous avons pu appliquer cette méthode chez le lapin, l'injection et les prélèvements se faisant dans la

cavité cardiaque. Nous avons trouvé un index très bas (5 à 30 %) alors que Carnot, Cachera et Melik (1937) avaient constaté des index beaucoup plus forts, mais avec une technique très choquante (anesthésie au numal, canules dans la carotide et la jugulaire). L'index n'a pas varié en injectant des quantités diverses de colorant, soit, par kilogr. de poids, 1 mgr. (comme chez l'homme), 2 mgr., 5 mgr., 10 mgr., 20 mgr. *La quantité fixée est donc proportionnelle à la quantité injectée* et, même avec 20 mgr., la saturation n'était pas atteinte. *Il est donc illusoire de parler de blocage au moyen de rouge congo.* Chez un lapin mort accidentellement nous avons pu vérifier le caractère minime de l'élimination biliaire (0,3 mgr. dans la bile alors que la quantité injectée était au total de 60 mgr.).

Nous avons essayé cette méthode dans deux cas de réticulose histiomonocytaire, en escomptant un index très bas. Les résultats ont été décevants : 55 et 72 %. Ils montrent qu'une hyperplasie ne s'accompagne pas d'un hyperfonctionnement. D'ailleurs nous verrons plus loin que divers auteurs ont tenté la coloration vitale de cellules réticulohistiocytaires pathologiques, mais en vain : elles perdent leur pouvoir d'athrocytose.

Ainsi, cette méthode qui paraissait séduisante, ne donne aucun résultat dans les véritables réticulopathies. Elle en perd donc tout son intérêt.

♦♦

D'autres épreuves ont été proposées, basées cette fois sur les fonctions métaboliques. Ce sont essentiellement les dosages de la bilirubine et de l'urobiline. Les résultats sont alors plus complexes car, dans le métabolisme de ces substances, deux facteurs entrent en jeu : le foie et le système réticulo-histiocytaire. Ce dernier produit la bilirubine directe et désintègre l'urobiline. Inversement le foie transforme la bilirubine indirecte en bilirubine directe et produit l'urobiline. Ainsi l'urobilinémie varie parallèlement à

la rétention du rouge congo : une urobilinémie forte signifiera une inhibition fonctionnelle réticulo-histiocytaire (Winternitz). La *bilirubinémie indirecte* a une signification inverse : basse, elle dénote une insuffisance réticulo-histiocytaire ; haute, un hyperfonctionnement (hyperhémolyse).

Enfin reste une dernière épreuve, basée sur les *réactions cellulaires* (Kauffmann). Elle consiste à étudier le contenu cellulaire d'une vésicule provoquée par un vésicatoire à la poudre de cantharide (vésicatoire carré de 1,5 cm. de côté. Le liquide est prélevé 24 heures après). Cette étude comporte deux temps :

— La recherche du chiffre total de cellules par millimètre cube de liquide, la numération se faisant après centrifugation ;

— l'établissement d'une formule leucocytaire sur culot de centrifugation étalé et coloré.

La donnée la plus importante est la formule leucocytaire, principalement le taux des histiocytes. A l'état normal, cette formule est :

Neutrophiles : 85 à 96 %.

Eosinophiles : 0 à 2 %.

Lymphocytes : 0 à 5 %.

Histiocytes : 1 à 10 %.

Les histiocytes disparaîtraient en cas d'insuffisance réticulo-histiocytaire, mais ces variations sont difficiles à mettre en évidence pour des taux normaux aussi bas.

Nous verrons plus loin que, dans un cas de réticulose histiomonocytaire avec manifestations cutanées, l'épreuve de Kauffmann a été intéressante (20 % d'histiocytes).

En définitive, les résultats obtenus par ces méthodes ne sont guère encourageants. Bien que l'on ne puisse pas encore en tirer de conclusion ferme, il semble que les épreuves fonctionnelles ne supplanteront pas encore les méthodes histologiques et hématologiques d'exploration réticulo-histiocytaire.

BIBLIOGRAPHIE

262. ADLER (H.) et REIMANN (F.). — Beiträge zur Funktionsprüfung des R.E.A. *Zeitsch. f. exp. Med.* **47**, 617-633, 1925.
263. BALLING (L.) Experimentelle Untersuchungen über das akut-entzündliche örtliche Zellbild beim allergischem Tier mit Hilfe der Kauffmannschen Cantharidenblase. *Virchows Arch.* **301**, 72, 1938.
264. BAZY et COSTE. — Thorionécrose osseuse. *Soc. Med. Hôp. Paris*, 7 janvier 1938.
265. BENHAMOU. — L'exploration fonctionnelle de la rate. Paris, Masson, 1933.
266. CAMERER (J.). — Beitrag zum Studium der Wirkungsweise des Terpentinsabscesses (Prüfung der funktionellen Leistung der Zellen des RES). *Klin. Woch.* **16**, 264-267, 1937.
267. CARNOT, CACHERA et MELIK. — Etude, chez le lapin, du coefficient de rétention du rouge congo dans le plasma. *C. R. Soc. Biol.* 938, 1937, I.
268. DIERYCK (J.). — Les épreuves fonctionnelles du S.R.E. *Nutrition*, **8**, 21-36, 1938.
269. KADRINKA. — L'hépatosplénographie. Nouvelle méthode radiologique d'exploration des parenchymes du foie et de la rate. *J. de radiologie* 1932.
270. KAUFFMANN (F.). — Die örtlich entzündlichen Reaktionformen als Ausdruck allergischer Zustände. Zugleich ein Beitrag zur funktionellen Pathologie des erweiterten RES. *Frankh. Forsch.* **2**, 372 et 448, 1926. **3**, 263, 1926.
271. LAMBIN et GÉRARD. — La thrombopénie causée par le dioxyde de Thorium. *Soc. Fr. Hémat.* 1^{er} juin 1932.
272. LANARI, JORG et AGUIRRE. — Résultats de recherches effectuées sur les blocages viscéraux en vue d'une exploration radiologique. *Presse Méd.* 1562, 1937.
273. LEDOUX-LEBARD (G.). — L'hépatosplénographie. Etude expérimentale et clinique. Essai d'une nouvelle méthode. *Thèse Paris* 1939.
274. LOEPER (M.) et MALLARMÉ (J.). — Le SRE dans l'étude de la moelle osseuse par ponction sternale. *Nutrition*, **8**, 75-85, 1938.
275. OKA. — Eine neue Methode zur röntgenologischen Darstellung der Milz. *Fortschr. Röntgenstr.* **40**, 297, 1929.
276. RADT. — Eine neue Methode zur röntgenologischen Sichtbarmachung von Leber und Milz durch Injektion eines Kontrastmittels. *Med. Klin.* 1930.

277. SERRE (H.) et CAZAL (P.). — Valeur de quelques méthodes d'exploration fonctionnelle du SRH (étude expérimentale et clinique). *Soc. Sc. méd. et biol. de Montpellier*, 6 mars 1942.
278. STERN. — Zur Methodik der klinischen Funktionsprüfung des RES mittels Kongorot. *Wien. Med. Woch.* 1579-1581, 1937, II.
271. TEMPKA et KUBICZEK. — Das normale und pathologische Splenogram im Lichte eigener Untersuchungen. *Folia Haemat.* 40. 18, 1938.
280. WINTERNITZ (M.). — Ueber Urobilinämie. *Zeitschr. f. exper. med.* 47, 634-651, 1925.

DEUXIÈME PARTIE

CARACTÈRES GÉNÉRAUX
DES RÉTICULOPATHIES

CHAPITRE I

SEMEIOLOGIE RETICULO-HISTIOCYTAIRE

- I. *Les signes généraux et l'évolution.*
- II. *Les signes immédiats : Lésions des organes à prédominance réticulo-histiocytaire.*
- III. *Symptomatologie d'emprunt : les diverses localisations des lésions réticulo-histiocytaires.*
- IV. *Les données de l'exploration.*

Le système réticulo-histiocytaire n'est pas un organe que l'on peut palper, percuter ou ausculter. Il ne fait pas non plus partie de l'« image de soi » qui existe dans le psychisme de chaque sujet. Un malade peut se plaindre d'un membre, de la tête, du foie ou de l'estomac, mais jamais il ne se plaindra d'une région spéciale correspondant au système réticulo-histiocytaire.

Ainsi, contrairement à ce que semblerait indiquer le titre de ce chapitre, il n'existe pas une séméiologie réticulo-histiocytaire comme il existe une séméiologie nerveuse ou cardiaque. On ne peut décrire ni signes objectifs, ni signes subjectifs spécifiques. Placé dans les bas-fonds de la vie végétative, le système réticulo-histiocytaire, pour reprendre une expression qui m'est chère, n'a pas de « fenêtres » ouvertes à l'extérieur de l'organisme. Une réticulopathie ne se manifeste que par une symptomatologie indirecte.

Un autre tissu se trouve dans le même cas du fait de sa diffusion, c'est le tissu sanguin. Mais il est facile, par une simple piqûre, d'en prélever une goutte et d'examiner ses constituants. La séméiologie hématologique est avant tout d'ordre cytologique.

Les choses ne sont pas aussi simples pour le système réticulo-histiocytaire, et cela pour deux raisons : *il n'est pas liquide*, d'où des difficultés techniques, *il n'est pas partout homogène* et un seul prélèvement ne suffit pas pour en indiquer l'état à un moment donné.

On ne pourra donc se baser sur un seul signe, sur une seule donnée. Le système réticulo-histiocytaire est un peu comparable aux divers corpuscules étudiés par les physiiciens, électrons, protons et autres, que l'on ne voit pas, mais dont on perçoit les effets. On ne peut pas étudier directement les troubles réticulo-histiocytaires, mais on étudiera les perturbations qu'ils causent dans divers organes. *Ces constatations indirectes, pour avoir une certaine valeur, doivent être multiples et concordantes.* On ne doit procéder que par recoupements.

Les réticulopathies donnent lieu à des manifestations de plusieurs ordres : des *signes généraux*, peu caractéristiques, mais souvent très marqués et qui représentent la plupart du temps les seuls signes subjectifs, des signes que l'on peut qualifier d'*immédiats* par atteinte des organes à prépondérance réticulo-histiocytaire (ganglions, rate, foie), des *signes médiats* ou d'*emprunt*, extrêmement variables selon qu'ils intéressent tel ou tel organe, enfin des *signes donnés par l'exploration* du sang, des organes hémo-poïétiques ou du système réticulo-histiocytaire lui-même.

1. SIGNES GÉNÉRAUX ET ÉVOLUTION

Le plus souvent, le début des réticulopathies ne se marque que par des signes généraux d'apparence assez banale, mais dont l'importance et l'accentuation progressive amènent le malade à consulter.

Certains de ces signes sont uniquement subjectifs : l'asthénie et les douleurs généralisées; d'autres peuvent s'objectiver : l'amaigrissement, la fièvre, l'apparition d'un syndrome hémorragique.

L'*asthénie*, symptôme essentiellement banal, perd cette banalité par son intensité. Le malade ne manque pas d'être frappé par la discordance entre la conservation relative de son état général et l'importance de cette asthénie. On ne peut mieux la comparer qu'à celle des addisoniens. Elle est à la fois physique et psychique.

Bien que ce signe soit fréquent et très net, il est loin d'être commun à toutes les réticulopathies et il ne faut pas se faire d'illusions sur sa généralité.

Les *douleurs généralisées* sont beaucoup moins fréquentes mais, quand elles existent, elles sont cependant très caractéristiques. Elles semblent être l'apanage des formes à localisation osseuse et sont alors probablement dues à la décalcification (comme au cours de la maladie de Recklinghausen). Elles sont sourdes, diffuses, irradiées aux membres, assez régulières et constantes dans le temps.

L'*amaigrissement* va en général de pair avec l'asthénie, mais il s'en dissocie parfois. Il est très marqué et progressif, sauf évidemment quand la maladie évolue en plusieurs poussées.

La *température* donne souvent des renseignements très intéressants qui doivent être étudiés plus en détail. Elle peut revêtir tous les types classiques : température normale, sub-fébrile, fébrile continue, clochers durant un jour ou deux apparaissant sur un fond de température normale, mais deux types sont surtout fréquents :

1° La fièvre rémittente, presque ondulante, est caractéristique des poussées hodgkiniennes. On la retrouve dans certaines formes de la réticulose histiomonocytaire.

2° La fièvre pseudo-leishmanienne, extrêmement irrégulière, pouvant réaliser trois ou quatre clochers par jour, est caractéristique, presque pathognomonique (en l'absence de *Leishmania*) des formes aiguës ou subaiguës de la réticulose histiomonocytaire.

Il est fréquent que l'on constate, à la base de la fièvre, un état septicémique avec hémoculture positive, même au cours des réticuloses qui n'ont pas une origine infectieuse.

L'explication de ce fait est simple : l'apparition d'un état septicémique est favorisé par l'altération réticulo-histiocytaire.

Enfin, il existe dans quelques formes un *syndrome hémorragique* du type hémogénique ou hémophilo-hémogénique. Cela n'est d'ailleurs pas surprenant : on sait que les plaquettes proviennent des éléments réticulo-histiocytaires par l'intermédiaire des mégacaryocytes. Ce syndrome se marque en général par des hémorragies spontanées des muqueuses (épistaxis, gingivorragies, entérorragies) ou de la peau (purpura). Plus rarement il s'agit d'hémorragies cérébro-méningées.

**

L'évolution des réticulopathies est évidemment variable selon les cas. Mises à part les réticulites, où elle est subordonnée à la nature de l'agent causal, l'évolution est le plus souvent mortelle. On ne connaît guère que la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann qui soit bénigne.

Mais la mort peut survenir dans des délais plus ou moins longs. Il est des formes suraiguës, aiguës, subaiguës ou chroniques. Ces dernières d'ailleurs peuvent évoluer en plusieurs poussées, avec des phases de rémission. Nous retrouverons ces différentes formes à propos de chaque cas particulier.

2. SIGNES IMMEDIATS : LESIONS DES ORGANES

A PREDOMINANCE RETICULO-HISTIOCYTAIRE

Seuls les ganglions, la rate et le foie peuvent être perçus par le clinicien. Les altérations de la moelle osseuse restent cachées et nécessitent une ponction. Dans certains cas cependant où la moelle osseuse prolifère à l'extrême, elle érode les os, d'une manière diffuse ou localisée. Nous retrouverons ces altérations à propos des signes osseux.

Les *adénopathies* sont fréquentes au cours des réticulopathies, en particulier de celles qui atteignent les rétothéliums lymphoïdes. Le plus souvent les adénopathies sont généralisées après une phase de localisation. Parfois il s'agit d'adénopathies « à bascule », intéressant alternativement deux ou trois groupes ganglionnaires. Tous les ganglions peuvent être intéressés, ce qui réalise la symptomatologie des adénopathies superficielles ou des adénopathies profondes (médiastinales, péritonéales). Il existe parfois une périadénite.

On rencontre ces adénopathies au cours de réticulites, de réticulomes ganglionnaires, et de réticuloses. Parmi ces dernières, elles sont absolument caractéristiques de la maladie de Hodgkin, de certaines réticuloses histiomonocytaires, de la maladie de Chauffard-Still. On les retrouve encore dans la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, dans la réticulose amyloïdique, etc...

La *splénomégalie* est au moins aussi fréquente. En effet elle se rencontre à la fois dans les réticulopathies à systématisation lymphoïde, et c'est alors la pulpe blanche splénique qui est hyperplasiée, et dans les réticulopathies à systématisation paramyéloïde, et les lésions se trouvent alors dans la pulpe rouge.

La rate peut avoir des dimensions variables : parfois simplement percevable, elle peut être dans d'autres cas énorme, dépassant l'ombilic. Sa charpente conjonctivo-élastique peut garder ses propriétés normales, ou se scléroser. Dans ce dernier cas, la spléno-contraction ne se fait plus, il s'agit d'une réticulopathie fibreuse. Enfin, l'augmentation du volume splénique peut être progressive, ou être soumise à des variations parfois considérables.

L'*hépatomégalie* est plus rare. Cela se comprend aisément puisque le foie ne contient que du tissu paralymphoïde (capsule de Glisson, espaces portes) et du tissu paramyéloïde (sinusoïdes). Elle est en général de volume moyen, associée à la splénomégalie qui est toujours plus marquée. Comme en ce qui concerne la rate, le foie peut être aug-

menté de volume soit par simple hyperplasie tissulaire, soit par fibrose. Il prend alors les caractères d'un foie cirrhotique, hypertrophique en général, s'accompagnant d'ascite. On peut rencontrer aussi des foies fibreux atrophiques, en particulier au cours des réticulopathies fibreuses.

Comme on vient de le voir, cette triade symptomatique, adénopathies+splénomégalie+hépatomégalie, est très fréquente au cours des réticulopathies. Cela ne veut pas dire qu'elle soit spécifique. En effet, il n'existe aucun organe qui soit uniquement formé de tissu réticulo-histiocytaire : les ganglions et la rate possèdent en plus du tissu lymphoïde, la rate et le foie peuvent héberger du tissu myéloïde. Les trois signes précédents se retrouvent donc dans d'autres affections, surtout les hémopathies hyperplasiques. On ne peut donc pas, sur leur seule constatation, poser un diagnostic de réticulopathie. D'autres examens sont nécessaires.

3. SYMPTOMATOLOGIE D'EMPRUNT : LES DIVERSES LOCALISATIONS DES LÉSIONS RETICULO-HISTIOCYTAIRES

S'il est des cas où seuls ganglions, rate et foie sont intéressés, il en est d'autres où le processus morbide se localise aux éléments réticulo-histiocytaires d'autres organes. Tous les organes contiennent ces éléments, ils peuvent donc tous être atteints. Leur atteinte provoquera l'apparition de signes appartenant à leur séméiologie propre, ce ne seront que des signes d'emprunt pour la séméiologie réticulo-histiocytaire.

Le chapitre III de cette deuxième partie sera consacré plus spécialement à l'étude de la pathologie particulière de chaque territoire réticulo-histiocytaire, considérée aussi bien en ce qui concerne la clinique qu'en ce qui concerne l'histopathologie. Aussi me bornerai-je ici à un bref aper-

çu sur les principaux signes de cette symptomatologie d'emprunt.

Un des signes les plus fréquents, empruntés à la séméiologie cutanée, est le *prurit*. Il va en général de pair avec un certain degré d'éosinophilie. On le trouve au cours de la maladie de Hodgkin, du mycosis fongoïde, de certaines réticuloses histiomonocytaires, même dans des cas où ces affections ne sont pas localisées à la peau.

Ce n'est par contre qu'en cas de localisation cutanée que l'on voit apparaître des manifestations proprement dermatologiques : érythèmes, érythrodermie, tumeurs cutanées, ulcérations.

L'appareil respiratoire, souvent lésé, peut présenter un *syndrome médiastinal*, par adénopathies, un *syndrome pleurétique*, ou un *syndrome parenchymateux*. Ce dernier est parfois accompagné d'aspects pseudo-granuliques radiologiques.

Le tube digestif peut être atteint de deux façons s'extériorisant soit par un *syndrome ulcéreux* avec hémorragies, soit par un *syndrome tumoral*, avec obstruction intestinale.

Le squelette donne lieu par son atteinte à l'apparition de *douleurs osseuses diffuses* dont le substratum est souvent visible à l'examen radiologique sous forme d'*ostéite kystique*.

Enfin, d'autres syndromes, moins fréquents, peuvent accompagner les réticulopathies, *syndromes endocriniens* de types divers, *syndromes neurologiques*, etc.

Nous retrouverons toutes ces manifestations soit au chapitre III, soit au cours de l'étude de chaque forme de réticulopathie.

4. LES DONNEES DE L'EXPLORATION

Les réticulopathies provoquent, pour la plupart, des troubles dans le domaine hématologique. Mais l'exploration sanguine donne surtout des signes indirects qu'il faut

savoir interpréter. Plus intéressante d'ailleurs est l'étude des organes hémopoïétiques par ponctions, en particulier l'étude de la rate : par la ponction splénique, on se porte évidemment au cœur même des lésions et le splénogramme est donc particulièrement instructif. Quant à l'exploration fonctionnelle du système réticulo-histiocytaire, ses résultats sont le plus souvent décevants : ils ne serviront pas en général pour le diagnostic.

★★

L'examen du sang se fait à l'heure actuelle systématiquement en présence d'adénopathies ou de splénomégalie. Il donne parfois des renseignements dignes de retenir l'attention. Nous allons envisager à tour de rôle chacun des éléments de l'hémogramme.

Le nombre des globules rouges est toujours abaissé, mais l'importance de cette anémie est extrêmement variable. La déglobulisation est particulièrement intense dans les formes aiguës ou subaiguës des réticuloses histiomonocytaires, pures ou associées : une anémie progressive et intense chez un sujet présentant des adénopathies est presque pathognomonique. Dans ces cas les chiffres sont de l'ordre de 1 à 1,5 millions.

A côté de l'anémie, mais parfois indépendamment d'elle, on peut rencontrer dans le sang des *érythroblastes*, et cela dans deux circonstances bien différentes :

1° En petit nombre, environ 0,5 à 1 pour cent des éléments nucléés, ce sont en général des normoblastes typiques. Ils se voient surtout au cours des réticuloses histiomonocytaires pures.

2° En grand nombre, et ce sont alors tous les types d'érythroblastes : normoblastes, mégalo-blastes, pro-érythroblastes. Il s'agit alors d'une érythroblastose, ou plutôt d'une réticulose érythroblastique (soit myélose aleucémique mégacaryocytaire, soit maladie de di Guglielmo).

Le nombre des *plaquettes* est fréquemment sujet à des

modifications : thrombopénie le plus souvent, accompagnant un syndrome hémorragique, hyperthrombocytose au cours de la maladie de Hodgkin.

Enfin et surtout, les manifestations les plus importantes ont lieu dans la série blanche. Le *nombre total des leucocytes* est très souvent modifié, l'hyperleucocytose est fréquente (maladie de Hodgkin, réticuloses histiomonocytaires pures ou associées), la leucopénie est caractéristique de certaines formes de réticulose histiomonocytaire.

La *formule leucocytaire* peut mettre en évidence une lymphocytose (réticuloses lymphoblastiques) ou une lymphopénie (par atteinte des centres germinatifs, au cours de la réticulose amyloïdique par exemple), une polynucléose, une neutropénie parfois intense (forme agranulocytaire de la réticulose histiomonocytaire), une éosinophilie (maladie de Hodgkin, réticulose histiomonocytaire), parfois une basophilie (5 à 10 % d'éléments basophiles), signe d'une dégénérescence rapide des neutrophiles. Mais la modification la plus importante est la *monocytose* qui se voit surtout dans les réticuloses histiomonocytaires, parfois sous des aspects leucémiques. Les monocytes, dont la forme normale est le grand mononucléaire (environ 5 % dans le sang normal), apparaissent en grand nombre (jusqu'à 90 % dans les formes leucémiques) et sous la forme monocytaire typique. Il importe, dans l'étude des réticulopathies, de distinguer les monocytes d'autres cellules sanguines (grands lymphocytes, myélocytes anormaux).

Des *éléments anormaux* peuvent passer dans le sang : les plasmocytes et les éléments décrits sous des noms divers par de nombreux auteurs (cellules réticulo-histiocytaires, cellules histioïdes ou monocytoïdes, éléments atypiques, etc.) que nous retrouverons au chapitre des réticuloses histiomonocytaires.

Il faut signaler enfin que, malgré la diversité des modifications sanguines qui peuvent faire leur apparition, le sang est normal ou subnormal dans des cas très nombreux. Seules des affections telles que la réticulose histiomonocy-

taire, et, à un moindre degré, la maladie de Hodgkin, s'accompagnent d'anomalies sanguines marquées. Dans la plupart des autres réticulopathies, l'hémogramme reste muet.

**

Les *ponctions d'organes* donnent souvent des résultats intéressants et permettent ainsi de faire le diagnostic.

La *ponction sternale* confirme en général les données de la formule sanguine, au moins en ce qui concerne les éléments non réticulo-histiocytaires (neutrophiles, éosinophiles, hématies). Elle peut parfois mettre en évidence une plasmocytose qui ne s'extériorise pas dans le sang. Enfin, dans le cas peu fréquent où il existe une localisation sternale de la réticulopathie, le myélogramme sternal peut contenir en forte proportion des éléments réticulo-histiocytaires hyperplasiés.

Du fait de la fréquence de la localisation splénique, le *splénogramme* donne beaucoup plus de renseignements. Le prélèvement se fait alors au cœur des lésions. Il met en évidence la prolifération réticulo-histiocytaire, ainsi que les proliférations associées. L'on peut y rencontrer une simple augmentation du pourcentage des histiomonocytes spléniques (splénocytes) ou des formes anormales : histiocytes bourgeonnants, cellules de Sternberg, cellules épithélioïdes, éléments à contenu lipoïdique (cellules spumeuses type Gaucher, Niemann-Pick ou Schüller-Christian) ou enfin des éléments anormalement localisés à la rate : mégacaryocytes, cellules de la lignée myéloïde.

La *ponction hépatique* donne le plus souvent les mêmes renseignements que la ponction splénique, mais l'atteinte hépatique étant moins fréquente, l'hépatogramme présente moins d'intérêt.

Enfin, la *ponction ganglionnaire* est parfois aussi précieuse que la ponction splénique. L'interprétation est facile : à l'état normal on ne trouve que des éléments de la série lymphocytaire. Au cours des réticulopathies, toutes

les modifications peuvent se voir : apparition de polynucléaires et de plasmocytes dans la maladie de Hodgkin, apparition de formes anormales de la série réticulo-histiocytaire dans les réticuloses histiomonocytaires, les réticuloses nodulaires et les réticulomes. Malheureusement cette ponction est assez délicate à pratiquer (on ne ramène le plus souvent que du sang), les étalements obtenus sont souvent imparfaits et surtout, comme d'ailleurs dans les autres ponctions, les rapports morphologiques des différents éléments sont détruits. Aussi la *biopsie ganglionnaire* la remplacera-t-elle avantageusement.

**

Contrairement à ce qui se passe pour d'autres organes ou systèmes, l'*exploration fonctionnelle* du système réticulo-histiocytaire est assez décevante. Les deux principales méthodes d'exploration, exposées au chapitre précédent, ne sont pas d'une grande utilité pour le diagnostic. Evidemment, elles n'ont pas été encore employées sur une assez grande échelle pour les juger.

L'*épreuve d'Adler et Reimann* permet de déterminer assez bien l'état fonctionnel d'un système réticulo-histiocytaire normal ou subnormal, comme par exemple au cours des infections. C'est d'ailleurs dans ces cas qu'elle a été étudiée.

Il en est tout autrement au cours des réticuloses. On s'attendrait évidemment à ce qu'il y ait fixation plus marquée du rouge congo au cours des réactions hyperplasiques. Il n'en est rien : en effet, il semble que *les éléments réticulo-histiocytaires anormaux ou monstrueux perdent, au moins en partie, la propriété d'athrocytose*. Nous verrons au chapitre suivant quels sont les faits qui plaident en faveur de cette hypothèse. De toutes façons, dans mes cas de réticulose histiomonocytaire, l'index du rouge congo était normal, bien que l'hyperplasie fût manifeste.

Cependant, avant de conclure fermement sur ce point,

il faudrait un beaucoup plus grand nombre de faits. L'épreuve au rouge congo, de même que la suivante, devraient être pratiquées systématiquement dans toutes les réticulopathies. Or, je n'ai pu trouver une observation de réticulose histiomonocytaire, forme où l'hyperplasie est particulièrement nette, où ces épreuves aient été pratiquées.

L'épreuve de Kauffmann ne paraît être intéressante que dans les cas où il existe une atteinte cutanée, ou au moins des troubles subjectifs cutanés. Dans mon cas n° 5 de réticulose histiomonocytaire, j'ai pu constater l'apparition de 20 % d'histiocytes dans le liquide de phlyctène, et cela durant une période de prurit. C'est le seul cas où cette épreuve m'ait donné un résultat particulier.

CHAPITRE II

LES MODIFICATIONS HISTOPATHOLOGIQUES DU TISSU RETICULO-HISTIOCYTAIRE

- I. *Réactions cellulaires homéomorphes : surcharge, hyperplasie, hypertrophie.*
- II. *Réactions cellulaires, hétéromorphes : fibrose, mastocytose, plasmocytose, éosinophilie locale.*
- III. *Les réactions du complexe réticulo-vasculaire. Le problème des « centres clairs » : centres germinatifs ou centres réactionnels ? théorie du cycle fonctionnel, transformations irréversibles.*

Le tissu réticulo-histiocytaire est un des plus sensibles de l'organisme et ses modes de réactions sont extrêmement variés. La potentialité multiple de ses cellules, leurs aspects morphologiques divers, la multiplicité de leurs fonctions ne sont pas les moindres facteurs de ces grandes diversités réactionnelles.

Les éléments réticulo-histiocytaires peuvent s'hypertrophier, se mobiliser, se transformer en cellules géantes et atypiques, proliférer au point de décupler parfois le volume des organes qui les contiennent, encombrer leur cytoplasme de substances amorphes, et donner naissance à d'autres cellules absolument différentes telles que les cellules de la lignée sanguine.

Nous envisagerons d'abord les réactions cellulaires du tissu réticulo-histiocytaire. Ces réactions sont de deux ordres : *homéomorphes* si les éléments néoformés sont de même nature que ceux qui leur ont donné naissance, *hété-*

romorphes dans le cas contraire. D'où les deux sortes de réactions cellulaires, réactions homéomorphes et réactions hétéromorphes, qui seront envisagées dans les deux premiers paragraphes.

Il existe d'autre part dans le tissu réticulo-histiocytaire une zone « hypersensible » formée par les centres clairs folliculaires, zone qui se trouve au contact immédiat des endothéliums et qui répond d'une façon très souple aux stimuli venant des vaisseaux. L'étude de ces réactions *d'origine vasculaire* sera faite dans un troisième paragraphe.

1. REACTIONS CELLULAIRES HOMEOMORPHES

Nous avons déjà vu qu'à l'état normal, les éléments réticulo-histiocytaires peuvent se présenter sous deux aspects, la cellule réticulaire et l'histiocyte. La transformation d'une de ces deux formes dans l'autre se fait de manière réversible.

A l'état pathologique, les possibilités sont encore plus grandes. Le cytoplasme de ces éléments peut se charger de certains composés qui, parfois, y persistent indéfiniment et s'y accumulent ; ce sont les *surcharges*. Dans d'autres cas, seule l'activité mitotique est modifiée ; les cellules réticulaires ou les histiocytes prolifèrent abondamment, il s'agit d'une *hyperplasie*. Enfin, troisième éventualité, l'atteinte est plus profonde, le cytoplasme s'hypertrophie, le noyau se gonfle, les dimensions générales augmentent jusqu'à devenir monstrueuses et ainsi apparaissent des cellules géantes de divers types ; il s'agit là d'une *hypertrophie*.

★★

Les cas de *surcharge* réticulo-histiocytaire sont extrêmement variés. Certains même sont physiologiques (surcharge cytoplasmique des macrophages).

Le plus souvent, c'est un produit formé en excès pour une cause ou pour une autre qui s'accumule dans les cellules réticulo-histiocytaires avant d'être éliminé. On peut prendre comme exemple la *surcharge pigmentaire d'origine hémolytique*. Au cours des syndromes hémolytiques, en effet, certains organes, la rate surtout, se chargent de pigment (hémosidérose). Ce dernier est contenu soit dans les cellulaires réticulaires, soit dans de volumineux macrophages. Cette surcharge n'est qu'éphémère ; peu à peu le pigment sera éliminé ou métabolisé.

On connaît d'autres exemples de telles *surcharges transitoires*. C'est ainsi que la mélanine peut s'accumuler dans les ganglions lymphatiques avant d'être éliminée, comme l'ont montré Pautrier et Woringer. Ces auteurs ont décrit une « *réticulose lipo-mélanique* » caractérisée par une prolifération réticulaire dans les ganglions avec surcharge graisseuse et mélanique, apparaissant au cours de diverses dermatoses. Cette « *réticulose-syndrome* » n'a d'ailleurs rien de spécifique. Elle se rencontre dans les ganglions tributaires du territoire cutané lésé. Pautrier et Woringer pensent que, normalement, la mélanine est éliminée de la peau vers les ganglions puis vers le sang et les reins. Quand cette élimination augmente, le pigment s'accumulerait dans les ganglions, pour disparaître par la suite. L'existence de ces lésions a été récemment confirmée par Szodoray.

Il existe par contre des *surcharges persistantes* qui sont d'une grande importance en pathologie. Il est intéressant de connaître l'action du produit accumulé sur la cellule. Parfois cette action est nulle, le produit est indifférent et il s'agit d'un simple blocage, par « encombrement », comme par exemple, dans l'*anthracose*. Dans d'autres cas, l'action est toxique, le produit accumulé détruit la cellule qu'il remplace. Cela se voit dans l'*amyloïdose*. Enfin et surtout la surcharge peut stimuler la prolifération cellulaire. Les éléments réticulo-histiocytaires s'hypertrophient et s'hyperplasient, d'où l'apparition d'un tissu néo-

formé qui infiltre divers organes. C'est là le cas des *lipoidoses*. Cette influence stimulante peut d'ailleurs se combiner plus ou moins avec une action toxique : les cellules néoformées dégénèrent alors plus ou moins vite, comme par exemple dans la maladie de Niemann-Pick où les phosphatides accumulés, très diffusibles et toxiques, infiltrent rapidement le noyau et détruisent la cellule.

L'*hyperplasie* est un phénomène souvent rencontré. Elle peut porter soit sur les cellules réticulaires, fixes, soit sur les éléments mobiles, histiocytes et monocytes.

L'*hyperplasie réticulaire*, nommée par Chevallier « *cellulo-réticulose* » est caractérisée par la prolifération, en nappes ou en boyaux à structure homogène, des cellules réticulaires. Dans la plupart des cas, ces éléments subissent un début d'hypertrrophie, avec gonflement cytoplasmique et nucléaire. Les mitoses sont fréquentes.

De telles formations apparaissent le plus souvent dans les ganglions ou la rate, soit dans la pulpe, soit dans les follicules. Dans ces derniers elles réalisent un aspect spécial, dit réticulaire, du centre clair (voir paragraphe 3).

L'*hyperplasie histiocytaire* ou *histiocytose* peut apparaître dans tous les territoires du système réticulo-histiocytaire mais surtout dans les ganglions (voir l'étude récente de Colonna). Les éléments libres néoformés se réunissent parfois en nappes ou boyaux, comme dans la *cellulo-réticulose*, mais parfois aussi ils migrent et infiltrent les tissus avoisinants. L'hyperplasie, en foyers dans le premier cas, est dite diffuse dans le second. Les histiocytes néoformés, pathologiques, peuvent ou non conserver leurs propriétés physiologiques, entre autres le pouvoir phagocytaire ou athrocytaire. Il est fréquent qu'ils perdent ce pouvoir, ce qui explique les réponses normales du test au rouge congo dans certaines hyperplasies réticulo-histiocytaires.

L'*hyperplasie monocytaire* ou *monocytose* n'est plus une réaction tissulaire mais une réaction sanguine. Nous l'avons étudiée au chapitre précédent.

**

Enfin, l'*hypertrophie* est de beaucoup le phénomène le plus important et donnant lieu aux aspects histologiques les plus variés. Elle peut porter soit sur des éléments réticulaires, fixés, anastomotiques, soit sur des éléments histiocytaires, libérés, à limites plus ou moins nettes. Toutes les formes anormales qui vont être maintenant énumérées peuvent se présenter aussi bien sous l'aspect réticulaire que sous l'aspect histiocytaire. Cependant les formes énormes tendent à se libérer et à devenir indépendantes, donc à revêtir l'aspect histiocytaire.

L'*hypertrophie simple* est extrêmement fréquente et fait partie de presque tous les syndromes réticulo-histiocytaires. Les cellules se gonflent, deviennent parfois turgescents par augmentation de leur tension superficielle ; d'autres fois celle-ci diminue, les cellules s'affaissent, s'étalent et leur contour devient plus flou. Le noyau participe à l'hypertrophie générale ; il se gonfle lui aussi et devient vacuolaire, parfois même se lobe. En définitive, les cellules ainsi lésées se reconnaissent à leur grande taille, leur aspect clair et surtout à l'abondance de leur cytoplasme. Mais l'hypertrophie simple est un premier stade qui est très rapidement dépassé. Le processus aboutit à la formation de cellules géantes de toutes les tailles, présentant, en plus de l'hypertrophie, des modifications structurales. En voici la série :

Les éléments à noyau bourgeonnant sont légèrement plus volumineux que les histiocytes normaux. Le protoplasme reste inchangé, seul le noyau se modifie. Il se gonfle, se vacuolise, perd sa forme ovale et présente à sa périphérie des excroissances, des bourgeons. Il prend ainsi une forme très particulière, qui n'est pas simplement lobée, et

à laquelle le terme de « bourgeonnante » convient parfaitement. De tels éléments sont parfois nommés aussi « pré-sternbergoïdes ».

Dans les *cellules épithélioïdes* au contraire le noyau reste à peu près intact, ne présentant seulement qu'un léger accroissement, et le cytoplasme se modifie. Il devient particulièrement abondant, prend davantage les colorants basiques, s'étale uniformément ou dans une seule direction, donnant ainsi à la cellule l'aspect d'un élément épithélial pavimenteux ou cylindrique. Cette ressemblance est de plus renforcée par l'accolement des cellules épithélioïdes en une structure pseudo-épithéliale.

Le processus continuant à partir de ces deux variétés d'histiocytes hypertrophiques, l'on arrive à la formation d'éléments monstrueux, de CELLULES GÉANTES, qui peuvent revêtir plusieurs aspects :

1° Le type *cellule mycosique*, le moins caractéristique, est représenté par des éléments volumineux à gros noyau, à cytoplasme abondant, clair et souvent vacuolaire. On les rencontre surtout au cours des mycosis fongoïdes.

2° Beaucoup plus important est le type *cellule de Sternberg*, caractéristique des lésions hodgkiniennes. Cette cellule représente l'évolution ultime des histiocytes à noyau bourgeonnant. Le bourgeonnement est ici poussé à son maximum ; le noyau est gros, vacuolaire, clair, parfois multiple (2 à 3). Le cytoplasme est abondant, assez foncé.

3° D'un aspect morphologique assez voisin sont les *cellules de la série mégacaryocytaire*, mégacaryoblastes et mégacaryocytes, qui, elles aussi, se développent à partir des éléments réticulo-histiocytaires. Il est fréquent, à l'état pathologique, de voir les mégacaryocytes apparaître dans divers organes autres que le tissu myéloïde ; c'est ce qui est décrit sous le nom de « mégacaryocytose hétérotope ». Ce processus résulterait tantôt de la transformation sur place des cellules réticulo-histiocytaires, tantôt d'une embolisation à partir de la moelle osseuse (voir Goroncy).

D'après Medlar, la maladie de Hodgkin serait une « mégacaryoblastose hétérotope », les cellules de Sternberg étant assimilables aux mégacaryoblastes. Cette interprétation sera développée et discutée en son temps (3^e Partie, Chap. VII).

Il existe d'autre part une mégacaryocytose normotope, se produisant dans la moelle osseuse, sous des influences très diverses. Selon Chahovitch, Vichnjitch et Igniatchew, on la rencontrerait fréquemment chez les cancéreux.

Ces quelques données font entrevoir l'intérêt de la pathologie mégacaryocytaire, encore trop peu étudiée. Une constatation qui doit retenir, entre autres, l'attention, est que, chaque fois qu'il y a mégacaryocytose hétérotope, il y a myélose hétérotope. Le mégacaryocyte fait partie intégrante du tissu myéloïde, bien que son origine soit réticulo-histiocytaire. Tout se passe comme si, pour se développer à partir des éléments réticulo-histiocytaires, le mégacaryocyte avait besoin de la présence d'éléments myéloïdes. Il ne serait qu'un produit de rétothéliums « parasites » par du tissu myéloïde. Cette explication, qui n'a que la valeur d'une hypothèse, montre néanmoins tout l'intérêt qui s'attache à ce problème.

Mais cellules de Sternberg et mégacaryocytes n'épuisent pas toutes les possibilités réactionnelles du mésenchyme actif. Il existe encore d'autres types de cellules géantes :

4^e Les *symplastes* décrits par Dustin ne sont autre chose que des histiocytes ayant fusionné leur cytoplasme. Ce sont donc des éléments de très grande taille (jusqu'à 200 μ) pouvant renfermer 25 à 30 noyaux. Assez rares chez l'homme, où ils n'ont été décrits qu'au cours de la réticulose histiomonocytaire, ils apparaissent par contre très fréquemment chez le lapin (surcharge réticulo-histiocytaire par la chlorophylle, intoxication saponinique, etc). On peut rapprocher des symplastes de Dustin, sous la même dénomination, trois autres variétés d'éléments multinucléés probablement identiques, les myéloplaxes décrits dans certaines tumeurs, les « cellules réticulo-plasmoïdeales » de

Hagio et les plasmodes géants plus volumineux que ceux de Dustin que j'ai pu observer dans mon cinquième cas de réticulose histiomonocytaire.

5° Enfin, un dernier type est réalisé par la *cellule géante de Langhans*, caractéristique de la tuberculose folliculaire, mais qui ne lui est pas spéciale. On la rencontre en effet dans un certain nombre de réticuloses, entre autres la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann. Comme les symplasmes de Dustin, les cellules de Langhans possèdent plusieurs noyaux, mais elles en diffèrent par la disposition en couronne de ceux-ci.

Les histiocytes, d'après ce que l'on vient de voir, présentent donc des aspects pathologiques extrêmement variés, que l'on rencontre soit isolés, soit associés entre eux. Parfois en effet une seule forme prédomine (« monomorphisme réticulo-histiocytaire »), mais souvent, particulièrement au cours des réticuloses histiomonocytaires, tous les aspects sont placés côte à côte, réalisant un polymorphisme réticulo-histiocytaire extrêmement caractéristique.

Il est à signaler en outre que ces *formes anormales perdent quelques-unes des propriétés qui en faisaient des éléments réticulo-histiocytaires, en particulier l'athrocytose*. Certains auteurs ont déjà pu s'en rendre compte : Urtubey (1936) n'est pas arrivé à colorer vitalement par le carmin lithiné les cellules de Sternberg au cours de la maladie de Hodgkin. Au cours de la maladie de Kaposi, les mêmes constatations négatives ont été faites par Becker et Thacher (1938) avec du saccharate de fer et par Bertaccini (1939) avec du bleu trypan et du thorium. Dans deux cas de réticulose histiomonocytaire, je n'ai constaté, à l'inverse de ce que l'on aurait pu attendre, aucune augmentation de la fixation du rouge congo. Des résultats identiques ont d'ailleurs été obtenus, à l'état normal, pour les mégacaryocytes qui sont des cellules monstrueuses normales du système réticulo-histiocytaire.

Tous ces faits paraissent donc mettre en évidence, un

fléchissement, sinon une extinction, de la fonction athrocytaire dans ces éléments géants.

2. REACTIONS CELLULAIRES HETEROMORPHES

Les potentialités multiples des cellules réticulo-histiocytaires s'affirment en provoquant l'apparition d'éléments tout à fait différents des types normaux : les cellules fibrocytaires, les mastocytes, les plasmocytes et les éosinophiles tissulaires.

La *fibrose* est un mode de réaction extrêmement fréquent. Elle se fait par transformation directe de la cellule réticulaire en fibroblaste. Le type des fibroses au cours des réticulopathies est celle que l'on observe dans une maladie de Hodgkin traitée par radiothérapie. Dans ce cas les ganglions peuvent être complètement transformés en nodules fibreux ; la sclérose détruit peu à peu le tissu lymphoïde et s'y substitue, c'est une *fibrose mutilante*, en général non systématisée.

Parfois les fibrilles grillagées se transforment en fibres collagènes, sans que la structure générale de l'organe soit atteinte. Un réseau collagène se substitue au réseau réticulaire. Il s'agit d'une véritable *fibrose systématisée* comme cela se voit au cours de certaines réticuloses histiomonocytaires.

Enfin, dans un dernier cas, il existe non seulement une transformation collagène des fibrilles grillagées, mais en plus une surproduction, une néoformation de ces fibrilles. C'est ce qui se passe au cours des réticuloses fibreuses (réticulo-fibroses de Messimy).

**

La *mastocytose* (fig. 11), la production en grand nombre de mastocytes tissulaires, est une réaction peu connue du système réticulo-histiocytaire. Cela provient peut-être des

colorations spéciales que l'on doit utiliser pour la mettre en évidence. Elle est cependant fréquente et se rencontre dans bon nombre de réticulopathies.

La biologie des mastocytes est aussi intéressante que celle des mégacaryocytes, si ce n'est plus. Elle ne se cantonne pas, comme on pourrait le croire, dans un domaine très spécialisé de l'histologie. Bien au contraire, elle doit être envisagée à l'heure actuelle, d'un point de vue physiologique (origine de l'héparine) et pathologique (genèse de l'amyloïde) très large.

Ces différents aspects de la biologie mastocytaire ont été déjà étudiés (1^{re} Partie, Chap. II) ou le seront plus loin (3^e Partie, Chap. XI et appendice).

La prolifération des mastocytes, en tant que réaction secondaire, a déjà été notée en 1926 par Smirnowa-Zamkowa au cours de la scarlatine, et, pour cet auteur, la mastocytose serait caractéristique de cette affection.

Dans une publication récente (1941), j'ai décrit une prolifération mastocytaire au cours de trois cas de réticulopathies : deux cas de maladie de Chauffard-Still (cas étudiés au Chapitre VIII, 3^e Partie) et un cas de réticulose amyloïdique (voir Chap. XI, 3^e Partie). Les mastocytes, bien reconnaissables à leurs granules métachromatiques se trouvaient en grande quantité dans les tissus lymphoïdes (ganglions, rate, thymus). En certains points, on pouvait observer nettement toutes les figures de transition entre histiocytes et mastocytes, la transformation se faisant par élaboration intra-cytoplasmique des granules métachromatiques spécifiques.

Depuis cette publication, j'ai rencontré une mastocytose dans des cas extrêmement divers. Elle constitue un mode de réaction très banal du système réticulo-histiocytaire qui passe en général inaperçu, faute d'utiliser les colorants à réaction métachromatique. Et d'ailleurs les constatations faites sont probablement au dessous de la réalité. Holmgren vient de montrer que les fixateurs habituels dissolvent en partie les granulations métachromatiques qui ser-

vent à identifier les mastocytes. Selon lui, l'adjonction au fixateur d'acétate de plomb, substance qui empêche cette dissolution, en mettrait en évidence un nombre bien plus grand.

A côté de ces réactions mastocytaires secondaires, il existe des affections systématisées des mastocytes, des *mastocytoses primitives* ou des *mastocytomes*, qui ont été depuis longtemps décrites par des dermatologues sous le nom d' « urticaire pigmentaire ». Elles sont caractérisées par une hyperplasie du système mastocytaire cutané, hyperplasie qui entraîne l'apparition d'un syndrome histaminique (dermographisme, urticaire). Ces cas seront étudiés plus en détail à propos des réticulopathies mastocytaires (3^e Partie, appendice).



Si les fibroblastes et les mastocytes dérivent incontestablement des éléments réticulo-histiocytaires, cette origine est beaucoup moins évidente pour les plasmocytes et les éosinophiles tissulaires, dont la prolifération accompagne cependant certaines réactions réticulo-histiocytaires.

La *plasmocytose* est, elle aussi, très fréquente. Tous les histopathologistes la connaissent, contrairement à la mastocytose. En effet, les plasmocytes sont des éléments facilement reconnaissables avec les méthodes usuelles. Leur noyau excentrique à chromatine « en rayons de roue » ou « en damier », leur cytoplasme fortement basophile mais laissant une zone claire autour des noyaux, leur aspect général « en coquille d'huître » sont assez caractéristiques pour permettre une identification facile.

Les plasmocytes font partie intégrante de l'aspect histologique des réticulites nodulaires, syphilis et lèpre en particulier. Ils sont caractéristiques aussi du « bariolage cellulaire » hodgkinien. On les rencontre fréquemment dans la moelle osseuse au cours de syndromes divers. Ils

peuvent passer dans le sang, le plus souvent en petit nombre, mais parfois en quantité plus abondante.

D'après les auteurs contemporains, les plasmocytes n'auraient pas d'individualité propre. Leur origine serait multiple. Le terme de plasmocyte devrait donc être remplacé par celui de « cellule plasmocytaire » pour bien indiquer qu'il ne s'agit que d'une convergence morphologique. Sous certaines influences, qui restent encore à préciser, des éléments comme les lymphocytes, les histiocytes, les myéloblastes, prennent un aspect plasmocytaire. Il existe donc des lymphocytes plasmocytaires, des myéloblastes plasmocytaires (cellules dites de Türk) et enfin des histiocytes plasmocytaires. Ce sont probablement ces derniers que l'on rencontre au cours des réactions réticulo-histiocytaires.

★★

L'éosinophilie tissulaire (fig. 12) ne doit pas être confondue avec l'éosinophilie sanguine. Il est évidemment des cas où les deux poussées vont de pair, mais elles sont souvent dissociées. L'éosinophilie sanguine n'est que le reflet d'une éosinophilie médullaire. L'éosinophilie tissulaire est d'un ordre beaucoup plus général.

Il est fréquent de la rencontrer en dehors des réticulopathies. Elle marque d'une façon générale tous les phénomènes de sensibilisation : syndromes allergiques (asthme), certaines dermatoses (maladie de Dühring), parasitoses, pleurésies à éosinophiles, tumeurs malignes, etc...

Au cours des réticulopathies, elle peut être parfois très intense. On sait en effet que l'éosinophilie tissulaire et sanguine est un signe important de la maladie de Hodgkin, ainsi que d'une affection apparentée, le granulome éosinophilique. On peut les rencontrer aussi, associées ou dissociées, dans certains cas de réticulose histiomonocytaire.

S'il est certain que des éléments de la lignée myéloïde

peuvent produire des cellules éosinophiles (myélocytes et polynucléaires), il n'en est pas moins vrai que d'autres éléments, dans les tissus, en fournissent un contingent qui n'est pas négligeable.

C'est ainsi que, en plus des granulocytes, on peut distinguer avec Paviot, Levrat et Guichard (1935) trois autres sortes de cellules éosinophiles : des plasmocytes, des monocytes et des histiocytes. Cette conception se rapproche d'ailleurs de celles de Widal et Faure-Beaulieu (1906), de Chauffard et Boidin (1907), de Bezançon et Bernard (1930) qui admettent la possibilité d'une origine directe, réticulo-histiocytaire, pour les éosinophiles.

Il faudrait en définitive admettre que les granulations éosinophiliques, de même que la structure plasmocytaire, ne sont qu'un caractère commun à des éléments de nature variée, auxquels une évolution convergente donne un même aspect.

D'ailleurs l'éosinophilie, tissulaire ou sanguine, n'est qu'un élément d'un syndrome plus général que l'on pourrait nommer « syndrome éosinophilique » caractérisé essentiellement par du prurit ou des manifestations anaphylactiques (urticaire, asthme, etc). Il faut encore ajouter que, pour Turner, Jackson et Parker, et pour Mac Naught, le test de Gordon (injection du suc tissulaire dans l'encéphale du lapin, suivi d'une encéphalite en cas de positivité) ne serait pas spécifique de la maladie de Hodgkin, mais serait en rapport avec la présence d'éosinophiles dans la substance injectée.

3. LES REACTIONS DU COMPLEXE RETICULO-VASCULAIRE. LE PROBLEME DES « CENTRES CLAIRS ».

Nous avons déjà vu l'importance qu'il faut accorder aux « centres germinatifs » de Flemming, devenus ensuite les « centres clairs ». Ils ont été déjà mentionnés à deux

reprises dans cette étude à propos du tissu lymphoïde en général, et à propos des territoires lymphoïdes. Dans ce paragraphe, ce seront surtout leurs modifications pathologiques que nous retiendrons.

Rappelons que c'est Flemming (1885) qui décrit le premier cette zone interne du follicule lymphoïde, plus claire que le pourtour. Il la nomma « *centre germinatif* ». Elle serait formée d'après lui d'un amas de mésenchyme lymphopoïétique. Les mitoses que l'on y observe markeraient la lymphopoïèse active dont elle est le substratum. Les lymphocytes nouvellement formés migreraient du centre vers la périphérie, où ils s'entasseraient.

Voici, exposée dans ses grandes lignes, la conception de Flemming à laquelle se rangent Aschoff (1921) et Maximow (1927).

Cependant Hellmann (1921) émit l'opinion opposée ; pour lui, les centres clairs représenteraient des « *centres de réaction* », des foyers de destruction lymphocytaire. Le flux des lymphocytes ne serait pas centrifuge, mais bien centripète. Les cellules claires ne seraient donc pas des lymphoblastes mais des macrophages.

A cette conception se rangèrent rapidement Heiberg (1922), Latta (1922), Dietrich (1922), Wetzel (1926) et Albertini (1932). Le centre clair serait pour eux un foyer d'hyperplasie du système réticulo-histiocytaire à fonction lymphocytolytique. Leurs arguments sont les suivants :

1° Pendant la vie intra-utérine, les follicules ne possèdent pas de centre clair, bien que la lymphopoïèse soit à ce moment très active. Les *centres clairs apparaissent seulement quand l'organisme entre en contact avec les agents agressifs extérieurs*. Des cobayes élevés dans un milieu aseptique (Glimsted 1937) ne présentaient pas de centres clairs, alors que les témoins en avaient.

2° Au cours de la leucémie lymphoïde, où l'hyperplasie des lymphocytes est considérable, les centres clairs sont très réduits.

3° Les centres clairs seraient au contraire très déve-

loppés au cours des réactions lymphoïdes d'origine infectieuse. D'autre part, certaines formations lymphoïdes qui sont en contact plus direct avec des agents extérieurs (amygdales), présentent des centres clairs beaucoup plus développés que les formations lymphoïdes profondes.

Adoptant les vues de Hellmann, Schmidt (1925-1927) essaya d'approfondir l'action lytique des centres clairs, en particulier dans les amygdales. Il put isoler un « extrait de centres clairs amygdaliens » à action lymphopénique, et qui agirait en donnant aux lymphocytes un chimiotactisme positif vis-à-vis des centres clairs. Les lymphocytes se dirigeraient donc vers ces derniers, pour y être détruits.

**

Les choses en seraient restées là, avec cet antagonisme irréductible des deux thèses, si l'on n'avait tenté une étude systématique de la structure et des fonctions des centres clairs. La question était très complexe, vu le grand nombre d'aspects que peuvent revêtir ces centres. Aussi les auteurs qui s'engagèrent dans cette tâche ingrate eurent-ils un grand mérite. Parmi ceux-ci il faut citer principalement Groll et Krampf (1920), Rotter (1927), Albertini (1932), Ono (1935-1940) et Nakagawa (1938).

Leurs efforts aboutirent à la description du *fonctionnement cyclique du follicule, en rapport avec sa vascularisation*. Ce fonctionnement cyclique est jalonné par divers types de structure plus ou moins nombreux selon les auteurs, parfois multipliés à l'excès. Nous allons les passer en revue (figures 13 et 14).

Groll et Krampf (1920) se bornent à distinguer deux types physiologiques de follicule : le *follicule avec centre clair germinatif* et le *follicule au repos* sans centre clair. Seul le premier serait lymphopoïétique. Dans des circonstances pathologiques, le follicule peut avoir un *centre épithélioïde*, formé de cellules épithélioïdes, ou un *centre hyalin*, ayant subi une dégénérescence hyaline. Ce seraient

là deux formes de régression, marquant l'épuisement du follicule.

Rotter (1927) distingue cinq types de centres clairs, pouvant apparaître dans des conditions physiologiques ou pathologiques : la *phase de repos* (follicule sans centre clair), le *centre épithélioïde* correspondant à celui décrit par Groll et Krampf sous le même nom, le *centre réticulaire*, forme nouvelle possédant un réticulum très développé, avec de nombreuses fibrilles grillagées, le *centre lymphoblastique* correspondant au centre germinatif, enfin les *centres nécrotiques*, régressifs, avec pycnoses et dégénérescences.

Albertini (1932) reprend à peu près les mêmes descriptions. Ses travaux sont basés sur des formations lymphoïdes de cobayes soumis à l'action de rayons X. Il distingue quatre types : le *centre germinatif*, lymphopoïétique, les *formes dégradées* qui semblent correspondre aux centres nécrotiques de Rotter, le *centre épithélioïde*, et la phase de repos qu'il nomme « *retour au tissu fondamental lymphatique* ».

Avec Ono (1935-1940) et son élève Nakagawa (1938), les choses se compliquent. Ces auteurs en effet ne décrivent pas moins de onze types de centres clairs. La *forme commune* est représentée par une large plage claire, formée d'un mélange de cellules réticulaires et adventicielles, et de lymphoblastes. Elle correspond au centre germinatif de Flemming. La *forme réactionnelle* est une modification de la précédente, caractérisée par l'apparition de macrophages. Elle réalise en somme la transition avec les formes suivantes. La *forme caryorrhexique* est marquée par une intense destruction nucléaire et par de nombreux macrophages. Si les macrophages deviennent très nombreux, il s'agit de la *forme macrophagique*. La *forme épithélioïde* correspond aux centres clairs du même nom décrits par les auteurs précédents, de même que pour la *forme réticulaire*, la *forme hyaline* et la *phase de repos*. Il existe, en outre, des formes immatures : *forme immature commune*,

forme immature réactionnelle, forme immature épithélioïde.

Afin de simplifier leur conception, Ono et Nakagawa groupent leurs diverses formes en quatre phases de la façon suivante :

1. Phase active :

Forme commune, mature ou immature ;

Forme réactionnelle, mature ou immature.

2. Phase dysactive :

Forme caryorrhexique ;

Forme macrophagique ;

Forme épithélioïde, mature ou immature.

3. Phase d'involution :

Forme réticulaire ;

Forme hyaline.

4. Phase de repos.

Mais le mérite d'Ono et Nakagawa réside incontestablement dans l'étude qu'ils ont faite des rapports existant entre le type structural du follicule et le réseau vasculaire central. En effet, tous les follicules, qu'ils appartiennent à la rate, aux ganglions, aux amygdales ou aux formations lymphoïdes intestinales, possèdent en leur centre un réseau artériel plus ou moins compliqué. Nakagawa a eu la patience de reconstituer d'après des coupes en séries la structure de ce réseau vasculaire, sur les 863 pièces qu'il a étudiées. Ses schémas mettent nettement en évidence que *l'évolution du follicule est en rapport avec l'apparition, le développement et la disparition progressive, par oblitération ou sénescence, de ce réseau*. Les follicules au repos ne possèdent pas de réseau vasculaire. Ce dernier au contraire se développe au maximum dans la phase active, puis régresse et disparaît au cours de la phase dysactive et de la phase d'involution. Le centre clair apparaît donc comme une zone de contact intime entre rétothéliums et endothéliums, d'où la dénomination que l'on peut lui donner de *complexe réticulo-vasculaire*.

Que retenir en définitive de tous ces travaux ? Deux faits seulement dont l'importance théorique ne saurait échapper à personne :

1° Les follicules évoluent d'une façon cyclique plus ou moins régulière. Cette évolution dépend essentiellement de leur vascularisation. Elle est *réversible*.

2° Le fonctionnement du follicule se modifie au cours de cette évolution. *Le centre clair est d'abord lymphoïétique* (centre germinatif de Flemming, phase active), *puis il devient lympholytique* (centre réactionnel de Hellmann, phase dysactive). Certains états pathologiques seront caractérisés par la prépondérance de l'une ou de l'autre de ces deux formes.

**

Toutes les transformations des centres clairs qui viennent d'être envisagées sont réversibles et cycliques. Il en est cependant d'*irréversibles*. D'une façon générale, le tissu réticulo-histiocytaire centro-folliculaire peut subir les mêmes atteintes et réagir par les mêmes modifications que le reste du système réticulo-histiocytaire.

Le centre clair peut dégénérer sous l'influence d'une *surcharge amyloïdique*. D'ailleurs, du fait des relations intimes réticulo-vasculaires, les centres folliculaires sont les lieux les premiers atteints par l'amyloïdose, ce qui explique l'origine centro-folliculaire des « grains de sagou » classiques, ce qui explique aussi la lymphopénie observée au cours de la réticulose amyloïdique (voir 3^e Partie, Chap. XI).

Le centre clair peut subir d'autre part des *transformations hypertrophiques*. Il est fréquemment atteint au cours de la réticulose histiomonocytaire ou des réticuloses lipoidiques (voir la figure 39 montrant la formation des cellules de Gaucher en plein centre folliculaire).

Toutes ces altérations n'offrent rien de bien particulier, si ce n'est leur localisation, aussi je n'y insiste pas. Le

seul point intéressant est de connaître la sensibilité et la souplesse des réactions du complexe réticulo-vasculaire, d'où son atteinte parfois précoce au cours des réticulopathies.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBERTINI (A. von): voir 33.
281. ASCHOFF (L.). — Die lymphatischen Organe. *Med. Klin.* **22**, 1926.
282. BECKER (S.W.) et THACHTER (H.W.). — Multiple idiopathic hemorrhagic sarcoma of Kaposi; historical review nomenclature; and theories relative to nature of disease, with experimental studies of 2 cases. *J. of invest. dermat.* **1**, 379-398, 1938.
283. BERTACCINI. — Ancora sulla sarcomatosi cutanea di Kaposi. *Giorn. Ital. Dermat. e Sifil.*; **80**, 631, 1939.
284. BEZANÇON et BERNARD. — L'éosinophilie dans l'asthme. *Ann. Med.*, **1**, 204, 1930.
285. CAZAL (P.). — Production intense de « mastzellen » chez l'homme au cours de réticulo-endothélioses. *Soc. sc. et biol. de Montpellier*, 21 février 1941.
286. CHAHOVITCH, VICHNJITCH et IGNIATCHEW. — Contribution à l'étude physiopathologique des mégacaryocytes. 3^e Congrès international de Path. comparée, Athènes 1936.
287. CHAUFFARD et BODIN. — L'éosinophilie hydatique. *Bull. soc. méd. hôp. Paris*, 1473, 1907.
288. COLONNA (L.). — Considérations sur l'histiocytose. *Thèse Marseille*, 1937.
289. DIETRICH. — *Verhandl. d. dtsch. Path. Gesellsch.* 1923.
290. DUSTIN (A.P.). — Le groupe de REoses, des histiocytoses et des myéloses. Une forme nouvelle de ces maladies: la réticulose syncytiale. *Bull. Acad. Roy. Med. Belg.*, 642-, 654, 1934.
291. GLIMSTED. — Les fonctions des follicules secondaires du tissu lymphatique et la structure de ce tissu chez les cobayes élevés aseptiquement. *Nord. med. Tidsk.*, 1269, 1937.
292. GORONCY. — Ueber Knochenmarksriesenzellenembolie im grossem Kreislauf. *Virchows Arch.* **249**, 357, 1924.
GROLL (H.) et KRAMPF (F.). — Voir 70.
293. GUIBERT (H.-L.). — L'éosinophilie tissulaire dans l'inflammation et dans le cancer. *Montp. Med.*, **9**, 260, 1936.

294. HEIBERG (K.A.). — Das Aussehen und die Funktion der Keimzentren des adenoiden Gewebes. *Virchows Arch.*, **240**, 301, 1922.
295. JECKELN. — Experimentelle Untersuchungen über Umwandlung und Bedeutung des Lymphknötchens. *Zieglers Beitr.*, **90**, 244, 1932.
296. — Die Retikulumzellen des Lymphknötchens. *Id.* **94**, 51, 1934.
- MAXIMOW (A.). — Voir 87.
- NAKAGAWA. — Voir 94.
297. NAUGHT (Mac). — The Gordon test for Hodgkin's disease, a reaction to eosinophils. *J. of Am. Med. Ass.*, 1280-1284, 1938.
- ONO (K.). — Voir 97.
298. ONO (K.). — Das lympho-retikuläre Gewebe. *Trans. Soc. Path. Jap.*, **1**, 1940.
299. PAUTRIER et WORINGER. — A propos d'un aspect pathologique nouveau du ganglion lymphatique : la réticulose lipomélanique accompagnant certaines dermatoses généralisées. *Ann. de dermat.*, 257, 1937.
300. PAVIOT, LEVRAT et GUICHARD. — L'éosinophilie sanguine des tumeurs malignes. *Ann. Anat. Path.*, **12**, 113, 1935.
- ROTTER (W.). — Voir 106.
- SCHMIDT (V.). — Voir 249.
301. SMIRNOWA-ZAMKOVA. — Zur pathologischen Anatomie des Scharlachs. *Virchows Arch.*, **261**, 190, 1926.
302. SZODORAY. — Réticulose lipomélanique Pautrier. 7. Tagung der *Ungarischen path. Gesellsch.* Budapest, 1938.
303. TURNER, JACKSON et PARKER. — La relation physiologique des éosinophiles avec le phénomène de Gordon, dans la maladie de Hodgkin. *Amer. J. Med. Ass.*, 27-31, 1938.
304. URTUBEY. — Sur l'origine et la signification des cellules de Sternberg. *Bull. hist. appliquée*, 1936.
305. WETZEL (G.). — Untersuchungen an einem grösseren Material von kindlichen Lymphknoten. *Med. Klinik*, **22**, 1244, 1926.
306. WIDAL et FAURE-BEAULIEU. — Eosinophilie pleurale et sanguine par formation locale d'éosinophiles dans la séreuse. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 791, 1906.

CHAPITRE III

ESSAI SUR LA PATHOLOGIE DE QUELQUES TERRITOIRES RETICULO-HISTIOCYTAIRES LES DIVERSES LOCALISATIONS DES RETICULOPATHIES

- I. *Lésions du squelette.*
- II. *Lésions cutanées et musculaires.*
- III. *Lésions pulmonaires.*
- IV. *Lésions digestives.*
- V. *Lésions glandulaires.*
- VI. *Lésions du système nerveux.*

L'un des aspects les plus intéressants des réticulopathies est dû à la multiplicité de leurs localisations. Ce sont des maladies que l'on peut rencontrer aussi bien en médecine générale qu'en chirurgie générale ou qu'en diverses spécialités. L'exemple le plus connu en est celui de la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann qui, décrite par les dermatologues, a pris ensuite une très grande extension.

Les réticulopathies peuvent se présenter en clinique sous des aspects extrêmement variés : tantôt elles feront penser à une maladie infectieuse ou à une maladie du sang, tantôt elles s'extérioriseront par un syndrome pulmonaire, digestif ou neurologique, tantôt elles prendront l'apparence d'une simple dermatose, tantôt enfin les malades seront aiguillés vers le chirurgien pour un syndrome abdominal, aigu ou chronique.

Ce polymorphisme clinique est dû, nous l'avons déjà vu,

à ce que le système réticulo-histiocytaire infiltre tous les organes. Chez certains d'entre eux, les rétothéliums sont du type myéloïde ou paramyéloïde, mais ce n'est là qu'un cas particulier et les localisations correspondantes sont limitées. Tous les autres organes au contraire, contiennent des rétothéliums lymphoïdes ou surtout paralymphoïdes. C'est ce dernier type qui réalise, sous l'aspect des manchons adventiciels péri-vasculaires, la forme vraiment diffuse du mésenchyme actif.

Ces considérations permettent de prévoir que toutes les réticulopathies ne possèdent pas ces possibilités multiples de localisation. Parmi ces affections, celles qui se systématisent aux rétothéliums myéloïdes ou paramyéloïdes restent forcément localisées à la moelle osseuse, à la rate et au foie. L'ubiquité n'est l'apanage que des réticulopathies à systématisation globale (myéloïde, paramyéloïde, lymphoïde, paralymphoïde) ou à systématisation lymphoïde et paralymphoïde. Ce sont elles que l'on peut désigner, avec Pautrier, par le terme de « grandes réticulo-endothélioses » (ou plus généralement de *grandes réticulopathies*).

Comme exemples de grandes réticulopathies on peut citer : 1° parmi les réticuloses, la maladie de Hodgkin, la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, la réticulose histiomonocytaire, la réticulose amyloïdique, les réticuloses lipoïdiques ; 2° parmi les réticulites, la maladie de Jacoud-Osler ; 3° parmi les réticulomes, les histiocytones.

A l'opposé, les réticulopathies à localisation limitée sont surtout représentées par les réticuloses fibreuses, les réticulites parasitaires, les réticulo-sarcomes type Ewing. Leur nombre est d'ailleurs moins important que celui des précédentes.

Ce seront surtout les premières qui nous intéresseront dans ce chapitre. Nous envisagerons tour à tour leurs diverses localisations dans chacun des principaux organes, autres que les organes hématopoïétiques qui ont déjà été étudiés (2° Partie, Chapitre I).

1. LÉSIONS DU SQUELETTE

Les os contenant le principal tissu hémopoïétique, reste du mésenchyme embryonnaire, la moelle osseuse, il faut s'attendre à ce que la majorité des lésions médullaires rententisse sur la structure de l'os. En particulier toute hyperplasie médullaire tant soit peu importante va tendre à agrandir la cavité médullaire en érodant ou en infiltrant l'os.

L'atteinte osseuse est fréquente au cours des réticulopathies. C'est elle qui, par sa fréquence, arrive en second lieu, immédiatement après celle des ganglions, de la rate et du foie. On la rencontre principalement au cours des réticuloses histiomonocytaires, de la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann, de la maladie de Hodgkin et des réticuloses lipoïdiques. Elle constitue d'autre part la localisation essentielle des réticulosarcomes du type Ewing.

Cliniquement, les lésions osseuses passent le plus souvent inaperçues et ne sont alors qu'une découverte de radiographie. Mais il est cependant des cas où elles s'extériorisent par trois manifestations principales :

1° Un signe subjectif, les *douleurs osseuses* parfois intenses, mais diffuses, à localisations vagues et floues, le plus souvent irradiées le long des membres ou de la colonne vertébrale. Elles rappellent, selon leur intensité et leur siège, soit les légères « douleurs de croissance », soit les douleurs des pottiques, soit les douleurs de la maladie de Recklinghausen.

2° Un *syndrome tumoral*, directement perceptible, quand les lésions siègent sur les membres, et marqué alors par un épaississement localisé de l'os, par un empâtement des parties molles péri-osseuses, enfin parfois par des altérations cutanées (peau rose et amincie). Dans ces cas, les lésions rappellent à s'y méprendre celles du spina ventosa.

Parfois la tumeur siège plus profondément, n'est pas directement perceptible, mais s'extériorise alors par un syndrome de compression (exophtalmie et syndrome hypophysaire caractéristique de la localisation à la selle turcique).

3° Une complication, la *fracture spontanée*, apparaissant à l'occasion d'un traumatisme minime, d'un effort, ou même sans cause apparente.

**

C'est évidemment la radiographie qui montrera le degré exact de l'atteinte osseuse. Elle permet d'ailleurs d'en distinguer plusieurs types.

Nous n'envisagerons pas ici les *simples lésions médullaires* sans retentissement apparent sur l'os, qui restent absolument latentes jusqu'au jour où une ponction médullaire (sternale, tibiale), ou une biopsie mettra cette localisation en évidence. Les lésions sont alors d'ordre uniquement hématologique.

A un degré plus marqué, la moelle présente une hyperplasie tendant à *agrandir la cavité médullaire d'une façon homogène*. Cet aspect se rencontre surtout dans les diaphyses, associé ou non à une surproduction d'os par le périoste. Dans le réticulosarcome d'Ewing au début, la cavité médullaire est agrandie sur presque toute son étendue et l'os néoformé est disposé en couches parallèles à la diaphyse.

Dans d'autres cas, la prolifération médullaire infiltre l'os. Celui-ci se *décalcifie tantôt d'une manière diffuse, tantôt en foyers plus ou moins bien limités*. Ce deuxième aspect est surtout fréquent (maladie de Hodgkin en particulier); il ressemble parfois à s'y méprendre aux lésions de la tuberculose osseuse. Les localisations vertébrales d'un tel processus ont été souvent prises pour un mal de Pott alors qu'il s'agissait d'une réticulose histiomonocytaire (Foot et Olcott), d'une maladie de Hodgkin (Massot et Pellé) ou d'une réticulose lipoïdique (Anspach).

Si la prolifération médullaire se fait en foyers bien localisés, les lésions se marquent radiologiquement par un aspect très caractéristique, celui de l'*ostéite kystique*, analogue à celui de la maladie de Recklinghausen. Des cavités kystiques, de dimensions très diverses, apparaissent dans les os. Leur nombre est aussi variable. On les rencontre soit dans les os longs (membres, extrémités surtout), soit dans les os plats, os du crâne en particulier, où ils prennent un aspect très caractéristique : les lacunes osseuses, à contours parfois très nets, assez nombreuses, se tassent plus ou moins les unes contre les autres dans un secteur du crâne. L'examen radiologique met en évidence alors des taches claires à contours polycycliques ; c'est l'aspect nommé « *crâne géographique* ».

Ces lésions kystiques ou lacunaires se retrouvent surtout dans les réticuloses histiomonocytaires, la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann, et les réticuloses lipoïdiques (maladie de Hand-Schüller-Christian, syndrome décrit par Snapper et Parisel, lésions osseuses de la maladie de Gaucher).

Cinquième éventualité, si la prolifération médullaire est excessive, il se produit une *tumeur*, parfois énorme, recouverte d'une mince pellicule osseuse d'apparence « soufflée », et craquelée en certains endroits. C'est là l'aspect du réticulosarcome osseux à une phase tardive.

Enfin, il est des cas où les lésions sont en quelque sorte paradoxales : au lieu d'une décalcification, il se produit une condensation osseuse, une *ostéosclérose* (voir la thèse de Mozer (1)). Un bon exemple en est, pour la réticulose histiomonocytaire, le cas de Wassiljeff.

**

L'étude précédente, bien que rapide, montre la richesse de la symptomatologie osseuse des réticulopathies. Elles réalisent presque tous les aspects de la pathologie osseuse

(1) Ostéoscléroses diffuses ; anémies ostéosclérotiques. *Thèse de Genève*, 1927.

et d'intéressants problèmes diagnostiques peuvent se poser.

Les réticulopathies ajoutent un chapitre à l'étude des *fausses tuberculoses osseuses*. Elles peuvent réaliser l'aspect de la tuberculose osseuse des épiphyses, l'aspect du spina ventosa, l'aspect du mal de Pott.

On doit de même les envisager dans le diagnostic des *ostéites kystiques* : kyste solitaire des os, ou polykystes. La constatation d'une ostéite polykystique ne doit plus faire poser automatiquement l'étiquette de maladie de Recklinghausen, mais il faut envisager aussi un grand nombre d'affections.

Quelques auteurs ont déjà insisté sur ces problèmes de diagnostic : Snapper et Parisel à propos de leur cas de cholestérinose osseuse, Pautrier dans son étude des formes osseuses de la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann. Ce problème est devenu actuellement classique en ce qui concerne la maladie de Hodgkin. Il doit être posé maintenant dans toute son ampleur à propos de toutes les réticulopathies. Le syndrome d'ostéite kystique, en particulier, doit être complètement reconsidéré à la lumière des réticulopathies tout comme, nous le verrons bientôt, les granulies froides et la maladie de Mickulicz.

2. LÉSIONS CUTANÉES ET MUSCULAIRES

Les réticulopathies offrent au dermatologue de vastes espaces à défricher. La symptomatologie cutanée est au moins aussi riche que la symptomatologie osseuse et elle présente surtout l'avantage d'exposer les lésions, les *réticulides*, directement au regard.

Il existe souvent un symptôme subjectif qui retient l'attention du malade, c'est le *prurit* que l'on peut rencontrer même en l'absence de toute détermination cutanée. Il n'est pas spécifique, comme l'on pourrait croire, de la maladie

de Hodgkin. On le retrouve aussi dans certaines réticuloses histiomonocytaires et certains mycosis fongoïdes.

Parmi les autres troubles cutanés, il faut mettre immédiatement de côté ceux qui apparaissent au cours d'*angio-réticulopathies*, parce que beaucoup d'entre eux sont dus aux lésions vasculaires. Ce sont par exemple les acroparesthésies et les troubles trophiques de la maladie de Jacoud-Osler (angio-réticulite). Ce sont aussi les formations angiomateuses décrites par Favre (dans son angio-réticulose ulcéreuse). Ce sont enfin les lésions caractéristiques de la maladie de Kaposi et de la maladie de Schamberg (voir le chapitre réservé à ces affections).

Au cours des *réticulopathies pures*, on peut voir apparaître soit des troubles cutanés diffus, soit des troubles circonscrits.

Les troubles diffus sont de plusieurs ordres : *pigmentation anormale* (dans la maladie de Gaucher, la maladie de Niemann-Pick, le cas décrit par Baccaredda), *érythèmes variables* (érythème prémycosique par exemple), mais surtout *érythrodermie*.

Cette dernière est une manifestation des plus importantes des réticulopathies. Elle est le plus souvent généralisée, réalisant le type de l'« homme rouge » de Hallopeau. On la rencontre dans de nombreux cas : réticulose histiomonocytaire (2 cas de Sézary), maladie de Besnier-Bœck-Schaumann, mycosis fongoïde surtout.

Les lésions circonscrites sont soit des formations nodulaires, soit des tumeurs plus ou moins ulcérées.

Les *formations nodulaires* sont surtout caractéristiques au cours de la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann où elles sont représentées par des *sarcoïdes*, de dimensions variables : sarcoïdes miliaires, sarcoïdes de grande taille, sarcoïdes en placard (lupus pernio). Au cours des lipoïdoses cutanées on peut rencontrer aussi des formations nodulaires : xanthélasma, xanthomes, éléments de la maladie d'Urbach-Wiethe (nodules avec hyperkératose) (1).

(1) Rappelons que certains auteurs (Grütz) considèrent le psoriasis comme une lipoïdose cutanée.

Enfin les *tumeurs ulcérées* sont les manifestations de beaucoup les plus fréquentes. Elles sont en général formées par une petite tumeur sous-cutanée, recouverte d'une peau amincie et rosée, qui augmente peu à peu de volume et finit par s'ulcérer. Selon les cas, c'est la tumeur ou l'ulcération qui prédomine.

De telles lésions se rencontrent dans la réticulite leishmanienne (leishmanioses cutanées), dans la réticulose histiomonocytaire, la maladie de Hodgkin, les histiocytomes, mais surtout le mycosis fongoïde dont la localisation prédominante est la localisation cutanée, sous forme de tumeurs. Il est d'ailleurs à remarquer que de nombreux cas de réticulose histiomonocytaire, affection mal connue, ont été décrits sous la dénomination de mycosis fongoïde (cas de Bonne et Lodder notamment).

**

Les *lésions musculaires*, très rares, sont associées en général aux lésions cutanées, ce qui réalise l'aspect d'une *dermatomyosite*. Cliniquement il existe un œdème du muscle atteint, douloureux à la palpation et à toute tentative de mobilisation.

Une observation très caractéristique de cette dermatomyosite a été rapportée par Grevilliot dans sa thèse, et, plus récemment, par Schwartz, Grevilliot et Géry, sous le nom de « réticulogranulomatose cutanée et musculaire ». Il s'agit en réalité, semble-t-il, d'une réticulose histiomonocytaire associée à une lymphoblastose. On peut en rapprocher d'ailleurs le cas d'Urbach et celui de Sheldon, Young et Dyke.

D'autre part, il existe encore des localisations musculaires au cours de la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann. Pautrier en rapporte quelques cas.

Rappelons enfin qu'il existe des localisations tendineuses des cholestérinoses.

3. LESIONS PULMONAIRES

Voici encore un autre aspect de la richesse clinique des réticulopathies, aspect tout aussi important que les précédents, et qui crée un chapitre nouveau de la pathologie respiratoire.

On connaît bien à l'heure actuelle les *adénopathies hilaires* qui peuvent apparaître au cours de la maladie de Hodgkin. Il ne s'agit là que d'un cas particulier des adénopathies profondes. Ces notions sont à tel point classiques que le diagnostic de maladie de Hodgkin se discute en présence de tous les syndromes médiastinaux hilaires. Par contre on connaît moins les formes hilaires de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann et des réticuloses histiomonocytaires qui, pour être moins fréquentes, n'en existent pas moins.

Les *formes pleurales* se rencontrent aussi dans ces trois affections, soit primitivement, soit le plus souvent secondairement. Elles affectent en général la forme d'une pleurésie séro-fibrineuse banale. Le diagnostic n'est fait que par le contexte clinique ou, plus rarement, par la constatation de cellules réticulo-histiocytaires atypiques dans le liquide de ponction. Il ne faut cependant pas exagérer : la constatation isolée de quelques histiocytes dans le liquide de ponction ne doit pas faire poser immédiatement le diagnostic de réticulose ; les histiocytes se trouvent aussi dans les pleurésies banales (1).

**

Mais les lésions pulmonaires qui doivent le plus retenir l'attention sont celles qui se localisent au parenchyme

(1) Hoffmann (Casopis Lek. Ces. 1935, p. 185) a publié un cas de pleurésie séro-fibrineuse simple où la ponction a ramené quelques cellules histiocytaires se colorant vitalement par le rouge congo. Se basant sur ce fait, il étiquette son cas « réticulose localisée à la plèvre » !

lui-même. Ces *lésions parenchymateuses* sont de types divers. Pour les décrire, on peut se baser sur leur histologie, en allant du plus simple au plus complexe.

Il est des cas où les lésions se limitent aux gaines adventicielles, aux formations lymphoïdes. La prolifération cellulaire s'y fait d'une manière modérée, sans altérer la structure même du parenchyme. Les alvéoles sont respectées. Il s'agit alors de lésions purement histologiques, sans extériorisation clinique ou radiologique, sauf parfois un simple aspect réticulé des plagues pulmonaires (tramite). C'est ce qui se présente dans certains cas de réticulose histiomonocytaire ou de maladie de Besnier-Bœck-Schaumann. Avec Balmès, nous avons reprouvé cet aspect dans un cas de « réticulite noueuse » (cf. 3^e partie, chap. II).

A un degré plus accentué, les éléments hyperplasiés font irruption dans l'alvéole, mais en petit nombre et à titre épisodique. De là, ils peuvent passer dans la lumière des bronches et être rejetés avec les crachats. C'est ainsi que l'on a signalé la présence dans l'expectoration des cellules caractéristiques des maladies de Gaucher ou de Niemann-Pick.

Si l'envahissement alvéolaire est plus intense, le parenchyme est alors bouleversé, densifié. L'examen radiologique montre des opacités de dimensions variables : lobaires ou pseudo-lobaires (maladie de Hodgkin), nodulaires ou miliaires (réticulose histiomonocytaire, maladie de Besnier-Bœck-Schaumann). Une forme particulière de ces densifications pulmonaires est celle qui réalise l'aspect micronodulaire, granulique. Cette forme mérite alors tout à fait l'étiquette de « *granulie froide* », particulièrement au cours de la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann. L'on serait même en droit de se demander si ces cas de « *granulie froide* » ne sont pas en réalité tout différents de la tuberculose pulmonaire et n'appartiennent pas au cadre des pneumoréticuloses. Sans aller jusque là, il n'en est pas moins vrai que le chapitre des granulies froides exige une révision

complète à la lumière de ces faits, comme d'ailleurs le réclame Pautrier.

Enfin le dernier type de ces lésions, celui qui bouleverse le plus l'architecture pulmonaire, a été décrit récemment par Marie, Normand, Mallet et Salet sous le terme expressif de « *pneumo-réticulose bulleuse* ». Il est caractéristique, au moins jusqu'à plus ample informé, des réticuloses histiomonocytaires. Il s'agit d'une densification étendue du parenchyme, avec apparition de cavités aériennes à tendance ectasiantes. Ces bulles emphysémateuses, quand elles se développent à la périphérie du poumon, ont tendance à crever soit dans la plèvre, soit dans le médiastin, réalisant ainsi un pneumothorax (cas de van Creveld et Ter Poorten) ou un emphysème médiastinal (cas de Guizetti et de Marie, Normand, Mallet et Salet). Ces lésions donnent évidemment lieu à de gros troubles fonctionnels (dyspnée surtout) ou physiques (syndromes clinique et radiologique de densification).

4. LÉSIONS DIGESTIVES

Nous avons vu l'importance des formations lymphoïdes digestives, échelonnées depuis les amygdales, le long du tractus intestinal (follicules clos, plaques de Peyer). Ces formations sont à la base des lésions digestives au cours des réticulopathies.

Dans cette étude, on doit mettre immédiatement à part les *lésions pharyngées, amygdaliennes*, qui ont leur symptomatologie propre. C'est en particulier dans les amygdales qu'elles prennent de l'importance. Elles se présentent alors sous forme d'ulcérations amygdaliennes, soit latentes, soit compliquées d'angine ulcéro-nécrotique analogue à celle que l'on observe au cours des hémopathies. Signalons encore que, pour certains auteurs, Vigi entre autres, le lympho-épithéliome du pharynx serait un réticulome.

Beaucoup plus intéressantes sont les lésions du tractus gastro-intestinal. Elles ont été l'objet d'une revue générale assez récente de la part de Ott (1).

On a souvent constaté, à l'examen nécropsique, dans certaines réticulopathies, des lésions gastriques ou intestinales qui étaient restées latentes. Il s'agit alors d'une infiltration de la muqueuse par le processus prolifératif.

Cette infiltration peut être diffuse ou se cantonner dans les formations lymphoïdes. Les nodules qui se forment ainsi ne se manifestent cliniquement qu'en cas d'ulcération. C'est ce que se passe au cours de la fièvre typhoïde (réticulite typhoïdique) : les plaques de Peyer sont infiltrées d'éléments histiocytaires (cellules de Rindfleisch) et peuvent parfois s'ulcérer, d'où apparition d'hémorragies intestinales. De même, des lésions identiques peuvent se rencontrer au cours de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann ou des réticuloses histiomonocytaires.

Si les lésions sont plus accentuées, elles forment de véritables tumeurs, plus ou moins ulcérées. Selon la prédominance de la tumeur ou de l'ulcération, la symptomatologie est celle d'une occlusion ou d'une obstruction, ou celle d'un ulcère avec hémorragies.

La prédominance tumorale se rencontre surtout au cours de la maladie de Hodgkin. Les formes digestives de cette affection sont pour la plupart chirurgicales. Le syndrome est celui d'un cancer gastrique ou intestinal, les adénopathies, si elles existent, sont prises pour des métastases, la tumeur est enlevée après laparotomie. L'examen histologique montre qu'il s'agit d'une granulomatose.

Les formes ulcéreuses se rencontrent surtout au cours de réticuloses histiomonocytaires. Les ulcères sont en général multiples et de localisation atypique, sur l'estomac, le grêle ou les côlons (cas de Nienhuis, de Bonne et Lodder, de Klostermeyer). La symptomatologie est celle d'un ulcus gastrique avec hyperchlorhydrie, celle d'une tuberculose

(1) Die Beteiligung des Magen-Darmtractus bei den leukämischen und ähnlichen Erkrankungen des hämatopoïetischen Systems. *Virchows Arch.* 297, 548, 1936.

intestinale, ou celle d'une recto-colite ulcéreuse. De même, certains cas de maladie de Hodgkin se présentent sous cet aspect. Le cas récent de Bukowski (cas n° 2) est particulièrement instructif : des ulcérations gastriques multiples ont été décelées par l'examen radiographique.

Enfin, pour terminer, citons le cas de Bonnard qui observa des lésions de réticulose (histiomonocytaire ???) dans un ganglion satellite d'un ulcus gastrique. S'agissait-il d'un ulcus simple ou d'une ulcération symptomatique d'une réticulopathie ? Le malade paraît avoir été perdu de vue par la suite.

5. LÉSIONS GLANDULAIRES

Tout comme les autres organes, les glandes exo- ou endocrines peuvent être atteintes. Leurs lésions contribueront encore au polymorphisme clinique des réticulopathies.

Parmi les glandes exocrines, l'atteinte des *glandes salivaires* est presque spécifique de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann et de sa variante, le syndrome de Heerfordt. Cette atteinte ne se traduit d'ailleurs que par l'augmentation de volume des sous-maxillaires, sub-linguales ou parotides, et parfois par des troubles de compression (paralysie faciale par atteinte du VII lors de sa traversée parotidienne).

L'atteinte des *glandes lacrymales* peut être associée à la précédente, ce qui réalise ainsi un syndrome de Mickulicz. Ce dernier, hypertrophie parotidienne et lacrymale, individualisé autrefois en tant que maladie, n'est que la signature de la double atteinte parotidienne et lacrymale au cours d'affections diverses (leucémies, réticulopathies). Il doit être actuellement révisé au même titre que les kystes des os et que les granulies froides.

Les *lésions pancréatiques*, le plus souvent latentes, s'exagèrent parfois par un syndrome tumoral : compression

des voies biliaires, syndrome de tumeur abdominale (cas de Benecke).

L'atteinte des *glandes mammaires* est rare. On l'a décrite au cours de la maladie de Hodgkin, de la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann et de la réticulose histiomonocytaire. Il s'agit de nodules plus ou moins volumineux se développant dans l'épaisseur de la glande, nodules qui sont toujours pris pour des cancers et traités comme tels.

L'atteinte du *thymus* se rencontre surtout au cours de la réticulose histiomonocytaire où elle est assez fréquente. Elle réalise une hypertrophie thymique avec syndrome de compression médiastinale.

Les lésions des *surrénales* ont été décrites fréquemment, soit dans la réticulose histiomonocytaire, soit dans les maladies de Hodgkin ou de Besnier-Bœck-Schaumann. Le plus souvent latentes et trouvées à l'autopsie, elles se traduisent parfois par un syndrome addisonien.

Les *testicules* peuvent aussi être lésés, ce qui réalise une hypertrophie de l'organe. Quelques cas ont été décrits au cours de la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann, de la réticulose histiomonocytaire (Hörhold) et du mycosis fongöide (Moncorps et Borger).

L'*hypophyse* n'est même pas épargnée. Les lésions sont souvent latentes (cas de Bonne et Lodder). Parfois il existe un syndrome fonctionnel : diabète insipide par exemple décrit au cours de la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann dans les cas de Lesné, Launay et Sée et de Tillgren. Ce dernier, en particulier, montrait à l'autopsie une infiltration hypophysaire caractéristique. Enfin, les troubles hypophysaires de la maladie de Hand-Schüller-Christian sont devenus classiques; ils sont dûs d'ailleurs, non à des lésions hypophysaires proprement dites, mais à une compression de l'hypophyse par la tuméfaction osseuse.

Enfin, beaucoup plus rarement, on constate des lésions thyroïdiennes ou ovariennes.

6. LÉSIONS DU SYSTÈME NERVEUX

Le système nerveux est formé de tissus très particuliers qui lui donnent une physionomie toute spéciale. En harmonie avec cette structure, les éléments réticulo-histiocytaires du névraxe acquièrent eux aussi des propriétés différentes de celles qu'ils présentent ailleurs.

Les localisations nerveuses des réticulopathies n'en sont que plus intéressantes, malgré leur rareté. Elles sont en effet beaucoup moins fréquentes que celles des autres organes. Faut-il voir dans cette rareté une conséquence de l'existence d'une barrière hémato-encéphalique, barrière qui sépare le névraxe du reste de l'organisme et le « protège » en partie ? C'est probable. Rien d'autre en effet n'expliquerait la rareté des lésions d'un tissu assez abondant dans les centres nerveux et surtout particulièrement sensible.

Nous avons déjà vu, au cours de la première partie de cet ouvrage, que le système réticulo-histiocyttaire est représenté dans le névraxe par trois sortes d'éléments :

- la plus grande partie des cellules méningées (ménin-gothéliums),
- les éléments des espaces périvasculaires,
- enfin les cellules microgliales.

Les deux premiers groupes sont formés par des éléments peu spécialisés, analogues aux histiocytes tissulaires des autres organes. Au contraire, les microgliocytes représentent des histiocytes très spécialisés et qui réagissent d'une manière qui leur est propre.

Avant d'envisager les manifestations nerveuses des réticulopathies, les neuro-réticuloses, nous étudierons les réactions élémentaires de la microglie.

Nous avons vu précédemment quelles sont les bases principales du concept moderne de la microglie, établies surtout par les beaux travaux de Rio-Hortega. Rappelons en particulier son origine mésodermique par immigration : les éléments histiocytaires méningés prolifèrent en certains endroits où les méninges sont en contact intime avec la substance blanche (« sources » de microglie), puis s'infiltrant dans le parenchyme nerveux en prenant une forme de plus en plus ramifiée.

Arrivés à leur place définitive, les microgliocytes restent dans un état quiescent, dans une position d'attente, sans paraître jouer un rôle important.

Leur activité se réveille en certaines circonstances pathologiques où ils pourront remplir leur rôle d'histiocytes. Ils subissent alors une métamorphose en sens inverse : de la forme ramifiée, ils passent à une forme globuleuse et amiboïde.

Cette récupération de l'activité microglieuse est particulièrement intense dans les lésions en foyers (ramollissement cérébral, tubercules cérébraux, lésions expérimentales avec une aiguille chauffée au rouge, etc...). Si l'on observe par exemple une blessure cérébrale récente, on est immédiatement frappé par l'abondance des microgliocytes autour de cette lésion, et par les modifications morphologiques qu'ils présentent : accroissement du protoplasme, disparition des expansions ramifiées, apparition de pseudopodes. Ils se transforment rapidement en éléments amiboïdes, à pouvoir macrophagique élevé, qui se chargent de débris d'hématies ou de gouttelettes graisseuses, ce sont les *corps granuleux* (ou granulo-adipeux). Ces éléments migrent ensuite le long des gaines périvasculaires vers les espaces arachnoïdiens.

Mais, et cela démontre bien la parenté entre microgliocytes et histiocytes, les corps granuleux n'ont pas une origine unique; ils se forment aussi bien à partir des histiocytes adventiciels.

Il existe cependant des réactions microglieuses moins

intenses, sans régression morphologique aussi nette, sans formation de corps granuleux. Elles apparaissent surtout au cours d'altérations nerveuses diffuses, principalement d'encéphalites (encéphalites aiguës, encéphalites tuberculeuses, paralysie générale).

Ces réactions sont marquées par deux modifications morphologiques qui peuvent ou non se combiner : l'hypertrophie générale de la cellule (*microglie hypertrophique*, formes géantes), et la disposition linéaire des expansions (*cellules en bâtonnets*, « Stäbchenzellen »). Ces formes sont particulièrement remarquables dans le cortex des paralytiques généraux (Rio-Hortega), mais on en retrouve de beaux exemples dans l'encéphalite tuberculeuse (Rimbaud, Serre et Cazal (1). Bratiano et Llombart (2) ont aussi retrouvé ces modifications dans une encéphalomyélite du lapin.

**

Après ce rapide aperçu sur les réactions particulières du système réticulo-histiocytaire du névraxe, passons à l'étude des *neuro-réticuloses* proprement dites et des *réticuloses à forme nerveuse*.

Il existe en effet des réticuloses à forme nerveuse qui ne sont pas des neuro-réticuloses. Cette affirmation peut paraître paradoxale. On observe cependant, au cours des réticuloses, des manifestations nerveuses qui ne sont pas dues à des lésions du tissu nerveux, mais à des *phénomènes de compression*. Ces cas sont même plus fréquents que les neuro-réticuloses vraies. Il s'agit le plus souvent pour le névraxe de lésions osseuses (maladie de Hodgkin), et, pour les nerfs périphériques, de compression sur leur trajet (compression du VII lors de sa traversée parotidienne, au cours des lésions parotidiennes de la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann).

(1) L'encéphalite tuberculeuse. *Revue neurologique*, nov. déc. 1941.

(2) La mésoglie dans la maladie de Borna. *C.R. Soc. Biol.*, 82, 792, 1929.

Mais beaucoup plus intéressantes sont les *neuro-réticuloses vraies* qui sont provoquées, soit par des lésions méningées, soit par des lésions parenchymateuses.

Dans les *méninges*, le processus prolifératif peut apparaître dans la dure-mère, l'arachnoïde ou la pie-mère. Il se développe en nodules ou d'une manière diffuse, pénétrant alors dans le parenchyme le long des scissures. En cas de localisation basilaire ou médullaire, les nerfs, craniens ou rachidiens, peuvent être atteints, comprimés ou infiltrés.

Les *lésions parenchymateuses* se développent à partir des espaces périvasculaires, qui ne sont qu'une dépendance de la pie-mère et qui contiennent de nombreux éléments adventiciels. A propos des lésions parenchymateuses de la maladie de Hodgkin, Favre, Dechaume et Croizat (1) insistent sur le rôle important de ces gaines vasculaires.

Ces mêmes auteurs se posent la question du *rôle de la microglie*. Participe-t-elle au processus prolifératif ? Dans le cas qu'ils publient, ils ont trouvé une certaine ressemblance entre les éléments microgliaux modifiés et le tissu de granulation. Mais les imprégnations électives de la microglie n'ont pu être pratiquées. Aussi la question reste-t-elle sans réponse.

Dans certains cas, les lésions débordent même les éléments réticulo-histiocytaires. Au cours des lipoïdoses par exemple, la *névroglie* peut, elle-même, participer au processus alors que la microglie paraît intacte. Ce point sera envisagé plus en détail dans le chapitre des réticuloses lipoïdiques.

Les *nerfs* peuvent enfin être aussi infiltrés par les éléments néoformés, soit dans leur traversée méningée, soit dans leurs portions périphériques.

Les *manifestations cliniques* de toutes ces atteintes sont essentiellement polymorphes. Elles peuvent réaliser un syndrome de pachyméningite (basilaire ou spinale), un syn-

(1) Histogénèse des lésions nerveuses du granulome malin. *Ann. Anat. Path.*, 8, 951, 1931.

drome de tumeur cérébrale, de compression médullaire, de radiculite, de névrite, etc. Elles dépendent essentiellement de la localisation des lésions.



Les neuro-réticuloses existent donc. Les cas publiés, s'ils sont rares, n'en sont pas moins caractéristiques. Peut-être seront-ils plus fréquents quand on les connaîtra davantage.

Quoi qu'il en soit, les neuro-réticuloses forment un groupe bien individualisé dans l'ensemble des syndromes neuro-hématiques, ensemble étudié assez récemment par Roger et Olmer (1). Ce groupe est centré par les « syndromes neuro-lymphogranulomateux », mais il ne s'y limite pas.

Evidemment, ce sont à l'heure actuelle, les *manifestations nerveuses de la maladie de Hodgkin*, qui sont les mieux connues. Roger et Olmer leur consacrent un gros chapitre. Elles peuvent se présenter sous tous les types qui viennent d'être décrits. Mais elles ne sont pas les seules.

On connaît également bien les *lipoidoses à forme nerveuse*, devenues classiques grâce aux efforts de van Bogaert, affections qui réalisent aussi bien des infiltrations méningées (maladie de Hand-Schüller-Christian) que parenchymateuses, ces dernières se rencontrant au cours des cholestérinoses, des phospholipidoses ou des cérébrosidoses.

Par contre, les autres types sont peu connus. Les *formes nerveuses de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann* sont beaucoup plus rares. Le cas le plus représentatif est celui de Lenartowicz et Rothfeld (2):

Syndrome d'hypertension intra-cranienne avec stase papillaire et atrophie optique. Lésions anatomiques : tissu d'infiltration (du type Besnier-Boeck-Schaumann) dans les méninges basilaires, dans le lobe temporal gauche et le noyau lenticulaire. Les points de départ des infiltrats paraissent être les espaces périvasculaires.

(1) Les syndromes neuro-hématiques. Masson 1936.

(2) Ein Fall von Hautsarkoiden mit identischen Veränderungen im Gehirn und in den inneren Organen. *Archiv. f. Dermat.* 161, 504, 930.

A côté de ce cas, se range peut-être, d'après Pautrier, celui de Lesné, Coutela et Levesque, qui ne comporte pas de vérification nécropsique.

Il n'a été publié, à ma connaissance, qu'un seul cas de *localisation nerveuse du mycosis fongoïde*. C'est celui de Moncorps et Berger :

Mycosis fongoïde typique avec lésions de la peau, des ganglions, des testicules, et syndrome neurologique très marqué (atteinte des nerfs crâniens). Lésions anatomiques : infiltrat de la pie-mère, surtout périvasculaire, avec atteinte des nerfs I, II, IV et V, infiltrats parenchymateux (tubercules quadrijumeaux, ganglions de Gasser, noyau caudé). Les lésions du système nerveux sont du même ordre que les lésions cutanées ; elles représentent un mycosis typique.

Enfin, au cours de la *réticulose histiomonocytaire*, ces localisations sont encore plus rares. Cionini et Rotta rapportent un cas avec une zone d'anesthésie labio-mentonnière, et pendant les derniers jours de l'évolution, des signes de myélose funiculaire, mais ils ne donnent aucun détail sur les constatations anatomiques. Le cas de Hörhold est celui d'un tabès avec réticulose histiomonocytaire, mais les deux affections paraissent indépendantes. Par contre le cas de Bamforth et Kendall (localisation médullaire), et mon cinquième cas (localisation cérébelleuse), paraissent plus démonstratifs. Ils seront étudiés en détail au chapitre IV de la troisième partie.

**

Les quelques pages qui précèdent essaient d'exposer, en toute simplicité, l'ampleur du problème des réticulopathies, et plus particulièrement des réticuloses. L'on ne peut être qu'émerveillé devant l'aspect multiforme de ces affections, devant ces localisations qui sont peut-être les plus variées et les plus inattendues de toute la pathologie.

Les réticuloses ne doivent plus être envisagées sous un angle étroit, comme faisant partie d'un domaine très spé-

cialisé de l'hématologie. Elles intéressent le clinicien, lui soumettant parfois des problèmes diagnostiques très complexes et elles doivent avoir droit de cité dans la grande « médecine générale ». Pour se convaincre de ce droit, il n'y a qu'à se remémorer les différentes parties de ce chapitre, qui lui-même est très incomplet : toute la pathologie défile sous nos yeux.

Maladies d'un système bien mal connu, bien mal interprété, elles en précisent les contours et le font mieux comprendre. Elles l' « éclairent par en dedans », suivant l'expression de Coutière.

Toutes ces notions sont, que l'on m'en excuse, un peu condensées, un peu floues. Les chapitres suivants les développeront et permettront de mieux apprécier tout l'intérêt qui s'attache à cette étude.

BIBLIOGRAPHIE

Pour les références qui ne sont pas citées au bas des pages, voir les bibliographies des chapitres correspondants de la 3^e partie.

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE ANATOMO - CLINIQUE
DES RÉTICULOPATHIES

CHAPITRE I

CLASSIFICATION GENERALE DES AFFECTIONS RETICULO-HISTIOCYTAIRES

I. *Historique.*

II. *Principes d'une classification rationnelle :*

Base physiopathologique : doctrine de Gowers-Pagès.

Base histopathologique.

III. *Classification des réticulopathies.*

Classer, c'est-à-dire simplifier, est chose difficile, surtout en ce qui concerne des manifestations pathologiques. Chacune d'elles est un cas particulier, et seuls les cas particuliers existent. Aussi, tout essai de groupement, de synthèse, donc de classification, dit approximation, et c'est dans cette approximation que les auteurs diffèrent, d'où le grand nombre de classifications proposées. Les uns ont de larges vues, délimitent de grands groupes logiques, mais on les critique sur les détails et on les taxe de théoriciens. Les autres s'approchent davantage de la réalité, multiplient les groupes et enchevêtrent les cadres. Ils respectent mieux la vérité, mais n'ont pas fait de synthèse ; ils n'ont pas classé, mais simplement énuméré.

Avant d'essayer de poser les bases d'une classification rationnelle, un rappel historique est absolument nécessaire, bien que quelque peu fastidieux.

1. HISTORIQUE

Chaque auteur qui s'est intéressé à la question des maladies réticulo-histiocytaires a proposé une classification. Elles vont être toutes passées en revue, selon l'ordre chronologique.

1° CLASSIFICATION DE SCHITTENHELM (1925)

1° Monocytoses symptomatiques.

2° Hyperplasies systématisées.

3° Maladies avec athrocytose.

Le premier groupe renferme, à côté des monocytoses infectieuses (endocardite, kala-azar, etc.) et des monocytoses probablement infectieuses (angine à monocytes), toutes les réactions monocytaires secondaires, consécutives à des injections d'adrénaline, de sérum, ou à une splénectomie. Le second groupe est surtout représenté par des leucémies à monocytes. Enfin le troisième comprend les splénomégalias lipoïdiques, et l'amyloïdose (notons que Schittenhelm a fait le premier ce rapprochement entre lipoïdoses et amyloïdose).

2° CLASSIFICATION D'EPSTEIN (1925).

Cet auteur remplace le terme de « réticulo-endothéliose » par celui d'« histiocytomatose » et distingue des :

1. Histiocytomatoses de fixation (lipoïdoses actuelles).
2. Histiocytomatoses prolifératives inflammatoires ou granulomateuses.
3. Histiocytomatoses hyperplasiques avec augmentation de la fonction phagocytaire.
4. Histiocytomatoses dysplasiques malignes.

Cette tentative a l'intérêt d'élargir le cadre des affec-

tions réticulo-histiocytaires, en y incorporant les granulomatoses (groupe 2) et certaines néoplasies (groupe 4).

3° CLASSIFICATION DE CESA-BIANCHI (1929).

1. Réticuloses proliféro-réparatrices.
2. Réticuloses hémocathérétiques (avec hémolyse) (1).
3. Réticuloses hyperplasiques.
4. Réticuloses néoplasiques.

4° CLASSIFICATION D'UEHLINGER (1929).

1. Réticuloses de fixation.
2. Réticuloses de réaction infectieuse.
3. Hyperplasies pures.
- 4° Réticuloses dysplasiques (correspondant aux groupes 4 d'Epstein et de Cesa-Bianchi).

5° CLASSIFICATION DE BOCK ET WIEDE (1930).

1. Troubles métaboliques :
 - a) systématisques (lipoïdoses actuelles),
 - b) symptomatiques (lipémie diabétique).
2. Troubles hémopoïétiques :
 - a) systématisques (leucémiques ou aleucémiques),
 - b) symptomatiques (réactions infectieuses).

6° CLASSIFICATION DE PÜHR (1931),

1. Maladies hyperplastiques :
 - a) leucémies à monocytes,
 - b) réticulose aleucémique,
maladie de Kaposi,
maladie de Spiegler,

(1) Les auteurs italiens remplacent le terme d'hémolyse par celui d'hémocathérèse.

c) Réticuloses phagocytaires :

type Gaucher, type Niemann-Pick, xanthomatoses.

2. Maladies néoplastiques :

a) bénignes,

locales : épulis, tumeur à cellules géantes de la moelle osseuse,

généralisées : ostéite fibro-kystique,

b) malignes,

hémangio-endothéliome malin local (foie, rate, moelle osseuse),

hémangio-endothéliomatose.

7° CLASSIFICATION DE WALLBACH (1932).

Cette classification tire son originalité du double critère, anatomique et physiopathologique, qui la fonde.

- | | |
|-----------------------|---------------------------|
| 1. Réticuloses. | 1. Troubles métaboliques. |
| 2. Endothélioses. | 2. Infections. |
| 3. Histiocytomatoses. | 3. Tumeurs. |

(Il faut signaler que Wallbach comprenait le système réticulo-histiocytaire à la façon de von Möllendorf en y faisant entrer les endothéliums).

8° CLASSIFICATION DE DI GUGLIELMO (1933).

1. Réticuloses avec altérations sanguines.
2. Réticuloses avec troubles métaboliques.
3. Hyperplasies généralisées.
4. Réticuloses inflammatoires, prolifératrices et granulomateuses.

9° CLASSIFICATION D'ÖBERLING et GUÉRIN (1934).

Beaucoup plus restreinte, elle ne comprend que deux groupes :

1. Réticuloses pures :

Réticuloses aiguës du nourrisson et de l'adulte,
Réticuloses chroniques,
Lymphoréticuloses.

2. Réticuloses associées

à une leucémie,
à d'autres troubles hémopoïétiques.

10° CLASSIFICATION DE DUSTIN et WEIL (1936).

Ces auteurs reprennent les grandes lignes de la classification d'Epstein-Uehlinger en précisant davantage leur groupe 3, sous le terme de « réticuloses pures », groupe qui comprendrait des formes histiocytaires, des formes histio-mégacaryocytaires et des formes histio-syncytiales.

11° CLASSIFICATION DE GÉRY (1937).**1. Réticuloses monomorphes :**

leucémiques,
par surcharge.

2. Réticuloses polymorphes ou granulomatoses.**12° CLASSIFICATION DE PITTALUGA (1938).**

Beaucoup plus complexe que les précédentes, elle comprend :

1. Maladies héréditaires ou congénitales (hémophilie, certains purpuras, ictère hémolytique).

2. Troubles métaboliques (lipoïdoses).

3. Maladies infectieuses ou parasitaires avec localisation prédominante sur le système réticulo-endothélial.

4. Maladies infectieuses ou parasitaires avec participation secondaire du système réticulo-endothélial.

5. Maladies par altérations physico-chimiques (pneumokonioses).

5. Processus inflammatoires spécifiques (tuberculose, syphilis, granulomatoses).

7. Processus hémopathiques (réticuloses leucémiques).
8. Processus néoplasiformes et tumeurs.

13° CLASSIFICATION DE POUMAILLOUX (1938).

1. Réactions irritatives, parasitaires, infectieuses ou toxiques.
2. Réticuloses par surcharge.
3. Réticuloses prolifératives :
 - a) lymphogranulomatoses (Hodgkin et Besnier-Bœck-Schaumann),
 - b) réticulo-endothéliomes,
 - c) réticulo-endothélioses proprement dites (associées ou pures).

A la suite de Pittaluga, Poumailloux fait entrer dans le cadre des affections réticulo-histiocytaires certains purpuras par labilité capillaire, les ictères hémolytiques, l'hémophilie (groupe 1 de Pittaluga) et les range, sans trop de raisons, dans son premier groupe.

14° CLASSIFICATION DE ROSS (1939).

Essentiellement basée sur des caractères histologiques, d'ailleurs contestables, elle comprend trois groupes :

- 1° Réticuloses médullaires (atteinte du tissu médullaire de la pulpe des ganglions, de la rate et du foie):
 - pures : leucémiques ou non,
 - métaboliques : lipoïdoses.
2. Réticuloses folliculaires (atteinte des follicules lymphoïdes).
3. Réticuloses sinusales (hyperplasie des cellules sinusales).

15° CLASSIFICATION DE SÉZARY (1941).

1. Réticuloses de surcharge.
2. Réticuloses hyperplasiques (angine à monocytes, Besnier-Bœck-Schaumann, angiomatose de Kaposi, tumeurs bénignes réticulo-histiocytaires).

3. Réticuloses métaplasiques (réticulose pure du nourrisson ou de l'adulte, mycosis fongoïde, Hodgkin, formes leucémiques, etc.).
4. Réticuloses néoplasiques malignes.

**

En parcourant les diverses classifications qui ont été proposées pour les affections réticulo-histiocytaires, il apparaît que tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître l'individualité de certains groupes : les néoplasies réticulo-histiocytaires, les réticuloses métaboliques (lipoïdoses), les réticuloses leucémiques (leucémies à monocytes), les réactions inflammatoires (infectieuses ou parasitaires) en sont les principaux.

Par contre, à côté de ces groupements que l'on pourrait qualifier de « naturels », il est d'autres affections malaisées à classer, et dont la place varie selon les auteurs. Elles correspondent par exemple aux groupes 2 et 3 de Sézary, réticuloses hyperplasiques et métaplasiques. Ce sont elles en effet qui suscitent les difficultés majeures.

Enfin, il est d'autres affections, incontestablement réticulo-histiocytaires, et qui n'ont été rangées dans aucun des cadres précédents. Ce sont, par exemple, les réticuloses fibreuses ou réticulo-fibroses, individualisées récemment par Messimy, la réticulose amyloïdique, mentionnée seulement par Schittenhelm, la maladie de Chauffard-Still.

Une critique que l'on peut faire à la plupart des classifications précédentes, est d'utiliser indifféremment plusieurs bases, plusieurs critères. Tantôt en effet sont individualisées des groupements étiologiques ou pathogéniques, tantôt des groupements cliniques, et cela sans aucun ordre satisfaisant. Seule la classification de Sézary, qui a formulé lui-même cette critique, en est exempte.

Cette revue historique générale étant faite, je proposerai une autre classification — encore une ! — basée essentiellement sur des considérations de pathologie gén-

rale, considérations qui sont valables pour tous les organes et tous les tissus de l'organisme. Un rappel de ces principes généraux est nécessaire.

2. PRINCIPES D'UNE CLASSIFICATION RATIONNELLE

En 1902, le neurologue anglais Gowers a émis une conception d'ensemble du problème des dégénérescences nerveuses. Certaines de celles-ci sont rapportées à un « défaut de capacité vitale », que nous appellerions aujourd'hui un trouble métabolique qualitatif systématisé, et que Gowers propose de nommer « *abiotrophie* ». Cette conception est restée longtemps dans l'ombre et cantonnée uniquement au domaine neurologique. Elle a été récemment généralisée par Pagès, au travail duquel je ferai de larges emprunts dans les considérations qui vont suivre. La généralisation de Pagès se fait en deux temps : il oppose d'abord à l'abiotrophie le mécanisme inverse, ou *clasie*, il applique ensuite ces notions à l'ensemble de la pathologie.

Quels sont les caractères de la dégénérescence *abiotrophique* ? Pagès, d'après les écrits de Gowers, en distingue trois :

1. *Son évolution lentement progressive.*
2. Sa localisation primitive sur les éléments anatomiques différenciés qui composent un même groupe fonctionnel, donc sa *systématisation*.
3. Son origine dans une altération de la « capacité vitale », c'est-à-dire dans une *viciation du métabolisme qualitatif* spécifique de la fonction correspondante.

En ce qui concerne la neurologie, Gowers cite de nombreux exemples de syndromes abiotrophiques : polynévrites arsénicales ou alcooliques, atrophie optique du tabès, etc., en définitive la plupart des syndromes systématisés.

Les caractères des dégénérescences *clasiques* sont entièrement opposés :

1° Leur *installation brutale* avec dégénérescence centrifuge rapide ;

2° La *topographie focale des lésions*, les foyers étant le plus souvent ordonnés par rapport à un vaisseau ;

3° Leur origine dans un trouble du *métabolisme quantitatif* (métabolisme plastique d'édification et d'entretien).

Toujours dans l'ordre de la pathologie nerveuse, les meilleurs exemples en sont les troubles focaux vasculaires. D'une façon générale d'ailleurs, on peut dire que les syndromes classiques sont provoqués par des troubles de « barrière », des troubles du tissu dit de soutien, représenté dans le cas du système nerveux par la barrière méningo-conjonctivo-vasculaire. Au contraire les syndromes abiotrophiques sont provoqués par des troubles du tissu noble, du neurone lui-même.

Quittant le domaine de la pathologie nerveuse, Pagès reprend, en en précisant quelque peu les bases, la terminologie moderne classant les syndromes par les suffixes « ites », « oses » et « omes ».

Dans les « ites », les lésions portent primitivement sur le tissu conjonctivo-vasculaire (par exemple : lésions inflammatoires, lésions vasculaires). Elles entraînent un trouble de la nutrition quantitative, à topographie focale, qui retentit secondairement sur l'élément noble. Elles ont donc une *détermination classique*.

Dans les « oses », les lésions sont au contraire primitivement localisées sur l'élément noble de l'organe, elles sont systématisées à ce tissu. Le tissu conjonctif n'est atteint que secondairement. Le trouble nutritif primordial est donc un trouble qualitatif, donc leur détermination est d'ordre *abiotrophique*.

Enfin, les « omes » forment le groupe des *tumeurs*. Leur détermination peut être soit classique, soit abiotrophique. Quant à leur symptomatologie, elle est ordinairement du type classique, en foyers, quelquefois cependant elle revêt un type systématisé, les cas correspondants sont alors nommés « *omatoses* » (sarcomatose par exemple).

La pathologie des divers appareils fournit de nombreuses applications à ce principe de classification. Les néphropathies peuvent en effet être classées en néphrites (inflammatoires ou par artério-sclérose), néphroses (dont le type est la néphrose lipoïdique), néphromes. Dans les cardiopathies, il existe aussi des myocardites et des myocardoses (cette dernière dénomination a été appliquée par Hyman et Parsonnet aux myocardies de Laubry). Parmi les maladies du foie, on peut distinguer aussi les hépatites et les hépatoses. En définitive cette base de classification peut être appliquée à la pathologie de tous les organes ou systèmes.

Voyons maintenant ce que l'on peut en tirer en ce qui concerne le mésenchyme actif.

Une première difficulté apparaît : comme le sang, le mésenchyme actif n'est pas un organe, mais un tissu. On ne peut y distinguer des lésions conjonctivo-vasculaires, ni des lésions du tissu noble, puisque ce mésenchyme accompagne lui-même le conjonctif et réagit en même temps que lui. A ce titre d'ailleurs, l'on serait fondé à dire que toute altération réticulo-histiocytaire, de quelque nature qu'elle soit, est à même de produire des « ites » dans les divers organes.

Une seconde difficulté vient du fait que peu d'affections réticulo-histiocytaires ont le caractère de dégénérescence (si ce n'est les réticuloses lipoïdiques ou amyloïdiques). La plupart s'accompagnent de proliférations. On ne peut donc appliquer ici les idées de Gowers sans les modifier quelque peu. De même, la rapidité plus ou moins grande de l'installation ne peut pas non plus servir de critère, puisqu'il ne s'agit plus de dégénérescence.

La topographie des lésions donne des renseignements utiles, mais seulement de valeur relative. En effet, par définition, les affections réticulo-histiocytaires, maladies de système, ont toujours un certain caractère systématisé, au moins primitivement. Cependant, d'une façon générale, on peut distinguer les « ites » qui seront plus localisées en

certains endroits du mésenchyme actif, formant ainsi de véritables foyers (uniques ou multiples), alors que les « oses » seront beaucoup plus diffuses. De plus, ces dernières auront souvent une systématisation cellulaire plus poussée, la prolifération ou le trouble n'atteignant qu'une seule catégorie de cellules (mais les exceptions sont fréquentes).

Enfin, l'étiologie et la pathogénie seront très utiles pour cette distinction. Les « ites » provenant d'un trouble métabolique quantitatif, facile à mettre en évidence, auront le plus souvent une étiologie précise, principalement infectieuse. D'une façon plus générale, elles proviendront de facteurs externes, qui agissent directement sur la fonction antixénique. Au contraire, les « oses », provenant d'un trouble métabolique qualitatif, auront en général une étiologie imprécise ou complexe. Ces considérations pourraient paraître vagues, mais c'est intentionnellement que je les formule ainsi ; elles seront développées et précisées dans la quatrième partie de cet ouvrage, à propos de l'évolution des maladies réticulo-histiocytaires. Ce chapitre d'ailleurs ne pourrait être exposé qu'après l'étude détaillée de ces affections.

En définitive, le premier principe de la classification que je propose est de distinguer trois groupes d'affections, les « ites », les « oses » et les « omes », selon la doctrine de Gowers-Pagès.

Un point de terminologie est cependant à préciser : les termes de « mésenchyme actif » et de « système réticulo-histiocytaire » se prêtent mal à l'utilisation des précédents suffixes. J'emploierai donc simplement le radical « réticul ». Les affections du mésenchyme actif ou *réticulopathies* seront donc divisées en *réticulites*, *réticuloses* et *réticulomes*.

**

Pour créer des subdivisions dans les groupes précédemment définis une base complémentaire de classification est nécessaire. Ce sera une base *histopathologique*.

En effet, toutes les réticulopathies sont accompagnées de modifications histologiques des éléments réticulo-histiocytaires, prolifération en général. Les divers groupes pourront s'individualiser selon la nature de ces modifications.

La plupart des réticulopathies s'accompagnent de proliférations cellulaires par *stimulation de la fonction cytopoïétique*. Cette hyperplasie peut se produire soit de manière diffuse, soit en territoires plus ou moins circonscrits, les nodules. Dans le premier cas, l'on aura affaire à des éléments du type monocyttaire ou histiocyttaire qui passeront dans le sang et donneront des formes leucémiques (cas des monocytes) ou qui resteront sur place, en nappes homogènes, donnant des formes aleucémiques (cas des histiocytes). On peut nommer ces syndromes les *réticulopathies histiomonocytaires*. Dans le deuxième cas, celui des *réticulopathies nodulaires*, où l'hyperplasie est plus ou moins circonscrite, les éléments peuvent être tous du même type, monomorphes (hyperplasies épithélioïdes) ou de types différents, polymorphes (hyperplasie granulomateuse). Les deux types peuvent d'ailleurs s'associer (hyperplasies folliculaires) (1).

Parmi ces réticulopathies hyperplasiques, il est des cas où la prolifération cellulaire s'associe à une prolifération vasculaire. L'affection n'est donc pas limitée seulement au mésenchyme actif, mais atteint aussi le système vasculaire. Ce seront des *angio-réticulopathies*.

Dans d'autres cas, il n'y a pas de cytopoïèse intense, mais les lésions sont marquées par une transformation fibreuse des éléments réticulo-histiocytaires : formation abondante de fibres grillagées, puis transformation collagène. D'où le groupe des *réticulopathies fibreuses*.

Enfin, le dernier groupe sera constitué par les *réticulopathies accumulatives*, caractérisées par l'apparition de dépôts, soit intra-cellulaires, soit extra-cellulaires, et de nature chimique variable.

(1) Rappelons que Touraine (1938) a créé le terme d' « *Histiocytoses folliculaires* » pour de telles lésions, en vue de remplacer la dénomination dermatologique impropre de « tuberculides ».

Ces distinctions d'ordre histopathologique ne font d'ailleurs que reprendre des catégories déjà établies. Les réticulopathies fibreuses correspondent aux fibro-réticuloses de Messimy, les réticulopathies accumulatives aux réticuloses de surcharge ou de fixation, les angio-réticulopathies aux angio-réticuloses, enfin les réticulopathies histiomonocytaires et nodulaires aux réticuloses prolifératrices ou hyperplasiques.

Appliquons maintenant ces principes à une tentative de classification.

3. CLASSIFICATION DES RETICULOPATHIES

En 1932, Wallbach avait élaboré une classification des réticulopathies basée sur deux principes fondamentaux, l'un anatomique, l'autre physiopathologique. Mais les deux systèmes de classement qu'il proposait n'avaient aucun rapport l'un avec l'autre. L'idée générale est cependant à retenir.

La classification que je préconise, basée elle aussi sur deux principes, peut être représentée en quelque sorte, dans un tableau à double entrée (tableau VI). Les mêmes subdivisions histopathologiques se rencontrent en effet dans le groupe des réticulites et dans celui des réticuloses. Il est probable même qu'il existe des relations entre les subdivisions correspondantes de ces deux groupes (ces considérations seront développées plus loin : 4^e Partie, chapitre V).

Le groupe des RÉTICULITES (Chapitre II) bien que symétrique de celui des réticuloses, est d'intérêt bien moindre. Quoiqu'il soit très étendu, puisqu'il comprend presque toutes les maladies infectieuses ou parasitaires, il ne lui sera réservé qu'un seul chapitre. Il s'agit en effet d'affections bien connues qui s'accompagnent de manifestations réticulo-histiocytaires. Elles peuvent revêtir le type d'an-

gio-réticulites (maladie d'Osler), de *réticulites histiomonocytaires* (la plupart des maladies infectieuses ou parasitaires), de *réticulites nodulaires* (lésions spécifiques tuberculeuses ou syphilitiques), de *réticulites fibreuses* (cirrhoses parasitaires), enfin de *réticulites accumulatives* (anthracose, konioses en général).

Bien plus important est le groupe des RÉTICULOSES, tant par son intérêt que par la diversité des syndromes qu'il comprend. Son étude formera la plus grosse partie de cet ouvrage puisque neuf chapitres lui seront consacrés. On y rencontre les diverses subdivisions histopathologiques précédemment énumérées.

1° Les *angio-réticuloses* (Chapitre III) sont caractérisées par une prolifération excessive, pseudo-tumorale, du tissu périthélio-vasculaire, d'où l'apparition de masses néo-formées comprenant des nappes histiocytaires d'origine périthéliale et de nombreux capillaires plus ou moins angiomateux. Ce groupe correspond aux angiomatoses et aux angio-réticuloses des auteurs. Les manifestations en sont surtout dermatologiques. Comme exemple on peut citer la pseudo-sarcomatose de Kaposi.

2° Les *réticuloses histio-monocytaires* sont caractérisées par une prolifération excessive des éléments libres réticulo-histiocytaires, histiocytes ou monocytes.

De nombreux auteurs ont voulu séparer nettement les formes sans manifestations sanguines, des formes avec troubles sanguins ; comme l'estime aussi Sézary, je ne pense pas que l'on doive voir là une distinction fondamentale ; le passage de certaines cellules dans le sang n'est qu'un phénomène accessoire qui ne modifie pas fondamentalement la maladie. Il est par contre beaucoup plus intéressant de distinguer les cas où la prolifération histio-monocytaire reste isolée (formes pures), de ceux où elle s'accompagne d'une réaction hémopoïétique différente (formes associées).

Les premières comprennent ainsi deux affections très voisines, identiques à mon avis, mais hématologiquement

différentes : la réticulose histiocytaire (aleucémique) et la leucémie à monocytes (ou réticulose monocytaire). Elles seront décrites au cours du Chapitre IV, confondues sans distinction.

	RÉTICULITES	RÉTICULOSES	RÉTICULOMES
Angio-réticulopathies.	<i>Angio-réticulites</i> type : endocardite lente	<i>Angio-réticuloses</i> (angiomatoses) type : maladie de Kaposi.	Réticulomes bénins.
Réticulopathies histiomonocytaires	<i>Réticulites histiomonocytaires</i> type : Leishmanioses	<i>Réticuloses histiomonocytaires</i> Formes pures. Formes associées.	
Réticulopathies nodulaires	<i>Réticulites nodulaires</i> type : lésions spécifiques tuberculeuses	<i>Réticuloses nodulaires</i> Epithélioïdes : type : Maladie de Besnier-Boeck. Granulomateuses : type : Maladie de Hodgkin.	Réticulomes maligns.
Réticulopathies fibreuses	<i>Réticulites fibreuses</i> Type : cirrhoses et syndrome de Banti parasitaires.	<i>Réticuloses fibreuses</i> Type : syndromes de Banti, de Hanot.	Réticulomatoses.
Réticulopathies accumulatives	<i>Réticulites accumulatives</i> Type : Konioses	<i>Réticuloses accumulatives</i> R. lipoïdiques. R. amyloïdique.	

TABLEAU VI

Classification des réticulopathies

Le Chapitre V sera consacré aux réticuloses histiomonocytaires associées, qui se rapprochent par certains côtés des hémopathies.

3° *Les réticuloses nodulaires* sont caractérisées par une prolifération qui ne se présente plus en nappes diffuses, mais en nodules plus ou moins circonscrits. L'élément hy-

perplasié n'a plus la même importance intrinsèque que dans les cas précédents. Il n'a qu'une importance relative par rapport au nodule. Le follicule tuberculeux peut servir de point de départ à l'individualisation de ce groupe ; il est constitué de *cellules épithélioïdes* (formant au centre une cellule géante), entourées par une couronne de cellules polymorphes, histiocytes, lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires (*tissu granulomateux*). Dans les réticuloses nodulaires, l'une ou l'autre de ces formations prédomine, d'où la *distinction de réticuloses nodulaires épithélioïdes* (Chapitre VI) (qui font partie des histiocytoses folliculaires de Touraine) *et de réticuloses nodulaires granulomateuses* (Chapitre VII). Les premières sont représentées essentiellement par la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann, et possèdent une structure typiquement nodulaire. Les secondes ne sont nodulaires que par endroits ; le type en est la maladie de Hodgkin dont on peut rapprocher le mycosis fongoïde.

Entre les réticuloses nodulaires et les réticuloses fibreuses (Chapitre VIII) doit être placée la *maladie de Chauffard-Still* (ou tout au moins, si l'on ne reconnaît pas l'individualité de cette dernière, la maladie de Still). Dans cette affection, l'altération réticulo-histiocytaire se traduit par des lésions granulomateuses de la plupart des organes (rate, ganglions), et par une fibrose accentuée des articulations.

4° Les *réticuloses fibreuses* (Chap. IX) sont caractérisées par une production exagérée de fibrilles grillagées qui se transforment par la suite en fibres collagènes. Il s'en suit une transformation fibreuse des éléments réticulo-histiocytaires. Messimy leur a consacré récemment une étude approfondie, en les groupant avec les réticulites fibreuses sous le nom de « réticulo-fibroses ». Je crois devoir ici les séparer et ne conserver sous la dénomination « ose » que les réticulo-fibroses primitives (ou apparemment primitives), dont le type est le syndrome de Banti.

5° Les *réticuloses accumulatives* sont caractérisées, com-

me leur nom l'indique, par l'accumulation, le stockage de certaines substances. Les lipoïdoses, ou *réticuloses lipoïdiques* (Chapitre X) ont été reconnues par la plupart des auteurs comme affections réticulo-endothéliales et leur groupe a été l'un des premiers individualisés (réticuloses de surcharge, de fixation, métaboliques, etc...). Les substances en excès sont ici des lipoïdes, qui s'accumulent à l'intérieur même des éléments réticulo-histiocytaires.

A côté de ces accumulations intra-cellulaires, il en est d'autres qui sont, au moins primitivement, extra-cellulaires. Il s'agit alors, non plus de lipoïdes, mais d'une protéine, la substance amyloïde. Leur dépôt constitue la *réticulose amyloïdique* (Chapitre XI). Contrairement aux précédentes, un seul auteur l'a rangée parmi les affections réticulo-histiocytaires, c'est Schittenhelm. Son opinion n'a pas été suivie, et cela probablement parce que, si le système réticulo-histiocyttaire joue un rôle dans la genèse des amyloïdoses banales, ce rôle n'est pas évident. Il est cependant des cas, plus rares, il est vrai, comme celui que j'ai eu la faveur d'observer et qui sera décrit en détail, où les dépôts sont strictement localisés à ce système et où l'on ne peut nier l'existence d'une *réticulose*.

Après ce long exposé sur les réticuloses, un seul chapitre (XII) sera consacré au troisième grand groupe de réticulopathies, les *RÉTICULOMES*. Appartenant à l'ensemble des tumeurs conjonctives, ces affections sont beaucoup moins intéressantes que les précédentes. Comme toutes les tumeurs on les divise en *réticulomes bénins* (histiocytomes par exemple) et *réticulomes malins* (réticulo-sarcomes). La question de la réticulo-sarcomatose ou *réticulomatose* sera aussi discutée dans ce chapitre.

A cause de l'état rudimentaire de nos connaissances actuelles, il est probable que cette classification, comme les précédentes, n'aura qu'un caractère provisoire. Son seul

but est d'arriver à donner une mise au point actuelle, tout en réalisant une première approximation. Elle prendra d'ailleurs plus d'intérêt quand on essaiera d'établir une classification « phylogénique » des maladies, en se basant sur leur évolution.

Il va de soi que si, parmi les groupes définis précédemment, il en est qui sont des groupes naturels et bien limités, d'autres, au contraire, ont des limites plus floues et sont reliés les uns aux autres par des formes intermédiaires dont voici quelques exemples :

Les réticuloses histiomonocytaires paraissent être un de ces groupes mal limités, et qui sont pour ainsi dire « à la croisée des chemins ». Nous verrons plus loin, lors de leur étude, que certains cas se rattachent d'une façon incontestable aux lipoïdoses, d'autres au contraire aux granulomatoses. Ces caractères mixtes expliquent d'ailleurs l'individualisation tardive de cette réticulose qui était jusqu'à présent confondue soit avec les lipoïdoses, soit surtout avec les granulomatoses.

Une autre forme intermédiaire qu'il faut signaler à nouveau est la maladie de Chauffard-Still, qui est à la fois une granulomatose spléno-hépatoganglionnaire et une fibrose articulaire.

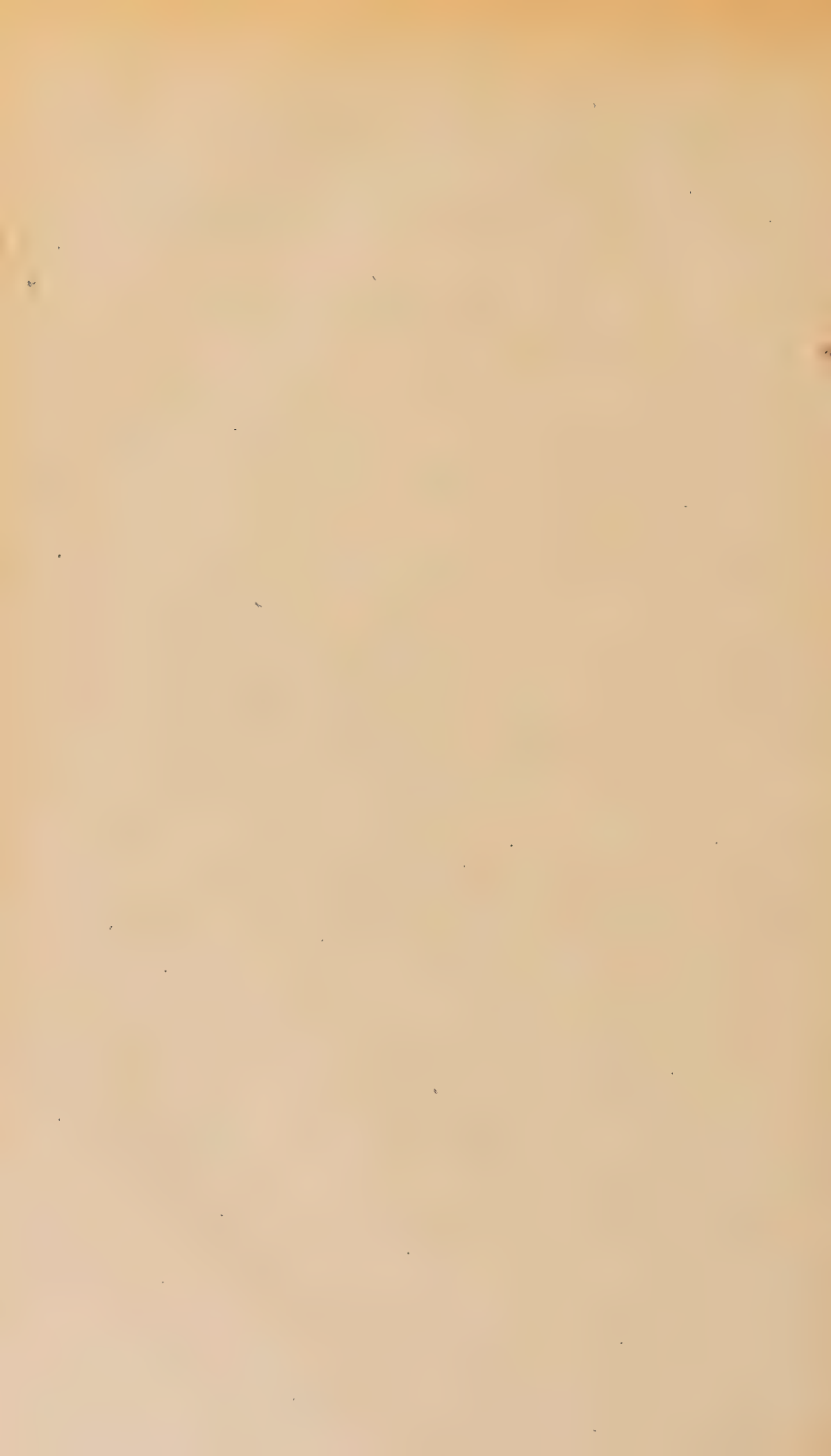
En plus de ces formes intermédiaires il en est d'autres qui réalisent une transition avec des affections voisines des réticulopathies. C'est ainsi, par exemple, que les angio-réticuloses, atteintes mixtes portant à la fois sur le mésenchyme actif et sur les vaisseaux, relient les réticulopathies aux angiopathies. De même, la liaison avec les hémopathies est réalisée de deux façons : d'une part par les réticuloses leucémiques (réticuloses monocytaires), d'autre part par la réticulose mégacaryocytaire. Cette affection peut se classer aussi bien parmi les réticuloses que parmi les cryptoleucémies myéloïdes. Nous verrons, en effet, lors de son étude, qu'elle peut se présenter sous différents aspects qui ont reçu les dénominations variées de

réticulose mégacaryocytaire, érythroblastose, myélose aleucémique mégacaryocytaire.

Ces considérations générales étant terminées, nous allons passer à l'étude particulière de chaque réticulopathie.

BIBLIOGRAPHIE

306. BASERGA (A.). — La malattia del S.R.E. *Haematologica* **4**, 61-123, 1933.
307. CESA-BIANCHI. — La patologia e la clinica del S.R.E. *Rass. clin. Scient. Inst. Bioch.*, 1929.
308. DUŠTIN (A.-P.) et WEIL (O.). — La réticulose syncytiale. *Le Sang*, **10**, 1, 1936.
309. EPSTEIN (E.). — *Med. Klin.*, **21**, 1501, 1925.
310. FRANZY. — S.R.H. et REose. *La Pediatria*, 155, 1937.
GERY. — In Schwartz, Grevilliot et Gery (voir 613).
311. GOWERS. — Lecture on abiotrophy. *The Lancet*, 1902.
312. GUGLIELMO (G. di). — La patologia e la clinica del S.R.E. *Haematologica* **9**, 349-366, 1928.
313. HARANGHY. — Pathologische Anatomie des R.E.S. 7. Tagung des *Ungarischen Pathol. Gesellsch.* Budapest, 1938.
314. OBERLING et GUÉRIN. — Réticuloses et REoses. *Le Sang*, **3**, 892, 1934.
315. PAGÈS (P.). — Essai sur l'abiotrophie. *Questions Méd. d'Actualité*, **3**, fasc. 7 et 8, 1938.
316. POUMAILLOUX (M.). — Pathologie du S.R.E. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, fasc. 13.034, 1938.
317. PUHR (L.). — Ueber Geschwülste und Geschwülstartige Bildungen des R. E. *Klin. Woch.* **2**, 1631-1633, 1931.
318. ROSS (J.). — Non infective enlargement of the lymph-nodes. *The Lancet* **237**, 602-603, 1939.
319. SCHITTENHELM (A.). — Klinik des R.E.S. In « *Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe* ». de Schittenhelm. Berlin, Springer 1925 (**2**, 535-566).
320. SÉZARY (A.). — Classification des réticulo-endothélioses. *Presse Médicale*, **19**, 666-668, 1941.
321. TOURAINE. — Tuberculides et SRE (des « histiocytoses folliculaires »). *Soc. Fr. Dermat. Syph.* 17 novembre 1938.
322. UEHLINGER (E.). — Aleukämische Retikuloose. *Ziegler's Beitr.* **83**, 719-746, 1930.
323. WALLBACH G.). — Die atypischen Leukämien. *Erg. d. ges. Med.* **17**, 389-453, 1932.



CHAPITRE II

LES RETICULITES

- I. *Les angio-réticulites.*
 - II. *Les réticulites histiomonocytaires.*
 - III. *Les réticulites nodulaires.*
 - IV. *Les réticulites fibreuses.*
 - V. *Les réticulites accumulatives.*
- Appendice : Un cas de réticulite leishmanienne mixte.*

Les réticulites représentent les atteintes les plus évidentes du mésenchyme actif. Dès que l'on a conçu l'importance des processus antixéniques cellulaires, leur groupe a été presque aussitôt individualisé. En effet, dans ces affections, le mésenchyme actif présente une forte réaction cellulaire antixénique.

La plupart des maladies infectieuses ou parasitaires entreraient dans ce groupe. Est-ce à dire qu'il faut changer pour toutes leur place nosologique ? Une telle révolution serait inutile. Il doit cependant en être ainsi pour certaines (celles que Pittaluga groupe sous le terme de « maladies infectieuses ou parasitaires avec localisation prédominante dans le système réticulo-endothélial »). On admet fort bien que l'étude de la méningite cérébro-spinale se fasse avec les maladies des méninges, celle de la névraxite avec les maladies nerveuses, celle de la tuberculose pulmonaire avec les pneumopathies; pourquoi alors ne pas ranger dans l'étude des réticulopathies des affections telles que les leishmanioses, le paludisme, la soi-disant « endocardite » maligne à forme lente, enfin la mononucléose infectieuse ?

Passé encore pour les deux premières dont une part importante (étiologie, thérapeutique) doit être traitée dans l'état d'esprit des maladies infectieuses, mais que la maladie de Jaccoud-Osler soit encore considérée comme une maladie du cœur, cela ne peut être admis à l'heure actuelle. L'on doit concéder le rôle majeur à la détermination angio-réticulaire, de préférence à la notion étiologique ou à la localisation grossière sur un point de l'économie.

En 1927, Merklen, Wolf et Boltz proposèrent de distinguer deux groupes dans les monocytoses infectieuses : les monocytoses réticulaires (s'accompagnant de splénomégalie), les monocytoses endothéliales (s'accompagnant de troubles vasculaires). Ils individualisèrent ainsi nettement les deux premiers groupes qui vont être étudiés : réticulites histiomonocytaires et angio-réticulites. Si la terminologie change, ce n'est pas pour une satisfaction personnelle. Les deux dénominations de Merklen, Wolf et Boltz perpétuent une confusion regrettable : abusés sans doute par le terme de « système réticulo-endothélial » qui a dépassé la pensée d'Aschoff (1), ces auteurs rangent dans ce système les endothéliums vasculaires et paraissent les opposer aux réticulums.

Parmi les autres groupes, les réticulites nodulaires ont été connues de tous temps sous le nom « d'inflammations nodulaires », les réticulites fibreuses ont été individualisées par les travaux de Fiessinger, de Messimy et d'autres, enfin les réticulites accumulatives étaient aussi connues depuis longtemps (konioses).

1. LES ANGIO-RETICULITES

Le type incontesté de ce groupe est la *maladie de Jaccoud-Osler*, improprement nommée « endocardite » maligne à forme lente. Sans vouloir reprendre sa description

(1) Je me suis déjà expliqué sur cette confusion contre laquelle on ne peut que s'élever (voir Première Partie, Chapitre I).

clinique, que l'on trouve dans tous les traités, j'en rappellerai ici les grandes lignes.

Survenant en général chez des porteurs de lésions endocardiques, elle est caractérisée avant tout par un syndrome infectieux très marqué, mais sans caractères nets, irrégulier, traînant, pouvant simuler soit un paludisme, soit une mélitococcie, soit une tuberculose. A la fièvre, s'associent une anémie intense, une splénomégalie d'importance variable, et des manifestations articulaires (arthrites inflammatoires). Mais ce qui nous intéresse surtout ici, ce sont des petits signes, ou des complications, survenant dans le territoire vasculaire. Il existe en effet, presque constamment, des *manifestations capillaires* : purpura, nodosités érythémateuses décrites par Osler, syndrome acro-algique (paresthésies des extrémités). Les complications vasculaires sont représentées par des *anévrismes* ou par des *oblitérations artérielles*.

Le germe en cause paraît être le streptocoque viridans, mais sa spécificité a été mise en doute. L'évolution est fatale mais lente et traînante, émaillée de complications et procédant souvent par « bonds ».

Deux ordres de recherches ont contribué à faire classer la maladie de Jaccoud-Osler, non plus dans les endocardites, mais dans les réticulites.

En 1919, Schilling étudia le sang au cours de cette affection. En plus de constatations banales (anémie, polynucléose), il mit en évidence deux faits fondamentaux : l'existence d'une *monocytose* élevée (10 à 15 %) et la présence de cellules *endothélioïdes*, à protoplasme allongé et fusiforme et se transformant volontiers en macrophages. Ces deux faits signent incontestablement la double atteinte réticulo-histiocytaire (monocytes) et endothéliale (cellules endothélioïdes).

La question a été reprise depuis par de nombreux auteurs, en particulier Bittorf, Hess, Joseph. Bittorf a mis en évidence le phénomène suivant (phénomène de Bittorf) : le massage du lobule de l'oreille entraîne, dans le sang pré-

levé immédiatement à ce lobule, l'apparition en grand nombre de cellules endothélioïdes (jusqu'à 49 %), alors que dans le sang prélevé au doigt leur nombre est beaucoup plus restreint. Une étude récente de Bykova a montré que ces cellules endothélioïdes provenaient, comme l'on pouvait s'y attendre, de la desquamation des endothéliums lésés par une thrombovascularite septique.

En 1928, à la suite d'autres auteurs tels que Calagareanu et qu'Ottander, Merklen et Wolf étudièrent la pathogénie des oblitérations artérielles au cours de la maladie de Jaccoud-Osler. Ils mirent en évidence la fréquence des thromboses par artérite et la rareté relative des embolies. Le purpura s'expliquait alors par une endothéliite parcellaire, les thromboses par une endartérite proliférante, et les anévrysmes par une artérite ectasiente. Enfin ces auteurs concluent d'une façon formelle : « Les données que nous venons de détailler conduisent à envisager l'endocardite infectieuse sous un angle nouveau ».

A l'heure actuelle, l'opinion de Merklen et Wolf est à peu près unanimement adoptée. Il existe cependant quelques divergences dans le détail. C'est ainsi que pour Lian, Moulonguet et Brocard les anévrysmes seraient dus surtout à l'oblitération des vasa-vasorum par une endothéliite proliférante. Cornil et Jouve pensent à propos des lésions endocardiques, à une atteinte initiale de la région sous-endothéliale : ils décrivent une prolifération histiocytaire sous-endothéliale.

En définitive, ces acquisitions nouvelles permettent de se représenter la maladie de Jaccoud-Osler comme résultant d'un double processus :

1° Une *endothéliite* (ou, pour éviter les confusions, une *angéite*) marquée par le purpura, le syndrome acro-pathologique, les thromboses, et la desquamation des cellules endothéliales qui passent dans la circulation.

2° Une *réticulite* signée par la splénomégalie, la monocytose, la prolifération histiocytaire sous-endothéliale et la prolifération adventicielle.

On peut donc la concevoir comme une *angio-réticulite typique*.

★★

D'autres affections peuvent se ranger dans le groupe des angio-réticulites. Citons rapidement certaines des autres *endocardites infectieuses*. Un exemple vient d'en être publié récemment par Walawski : endocardite ulcéreuse à entérocoques, avec anévrysmes et, histologiquement, la double atteinte adventicielle (donc réticulo-histiocytaire), et endothéliale.

Le *typhus exanthématique*, et, d'une façon générale, toutes les *rickettsioses* ⁽¹⁾, est caractérisé par l'association d'une périartérite adventicielle et d'une endartérite. Il se forme des nodules périartériels, très nombreux dans le cœur et dans le névraxe. Les lésions d'endartérite ont été reconnues par Fraenkel dans des éléments cutanés biopsiés. Enfin, plus récemment, on a constaté la présence de *Rickettsia* dans les cellules endothéliales et réticulo-histiocytaires.

2. LES RÉTICULITES HISTIOMONOCYTAIRES

Ici, seul le tissu réticulo-histiocytaire est lésé, mais sa prolifération reste isolée, et l'on peut concevoir ce groupe comme le type même des réticulites.

Un des meilleurs exemples en est la *réticulite leishmanienne*. Les leishmanioses, en effet, ne peuvent pas être considérées comme des maladies du sang, de la rate, ou des tissus hémopoïétiques, mais seulement du tissu réticulo-histiocytaire. Les *parasites sont strictement localisés à ce tissu* et en réalisent « un véritable blocage parasitaire » (Pittaluga). On les rencontre dans les éléments réticulo-histiocytaires libres (histiocytes, macrophages, monocytes),

(1) Au nombre ou à côté desquelles on peut ranger le trachome.

qui se trouvent eux-mêmes dans la rate, dans le foie, dans la moelle osseuse, dans le sang. Leur localisation cutanée, même dans le cas de leishmaniose viscérale, est fréquente, et peut servir au diagnostic (Benhamou, Faugère et Chousat). Un point intéressant est la transformation possible d'une forme histiomonocytaire en une forme fibreuse (1). Ce phénomène se retrouve d'ailleurs plus fréquemment à propos du paludisme.

La *réticulite palustre* est aussi bien individualisée que la précédente. Les lésions réticulo-histiocytaires, spléniques, hépatiques et ganglionnaires sont connues depuis longtemps (accumulation du pigment mélanique paludéen, monocytose, splénocytose). Néanmoins, l'intérêt de cette affection a rebondi depuis les recherches récentes. On ne connaissait jusqu'à ces derniers temps que la vie sanguine, intra-érythrocytaire, du Plasmodium (d'où son nom d'hématozoaire). Quand on ne le trouvait pas dans le sang circulant, entre les crises, on admettait qu'il se trouvait dans quelque « réservoir » érythrocytaire, rate, foie ou moelle osseuse. Actuellement cette notion est dépassée et l'on reconnaît l'existence de formes tissulaires, réticulo-histiocytaires, les *histiozoaires*, correspondant aux formes sanguines, aux hématozoaires. Il existerait même, superposé au cycle sanguin, un cycle réticulo-histiocyttaire.

L'interprétation exacte du cycle des histiozoaires est encore discutée. Pour la majorité des auteurs qui se sont intéressés à la question (Raffaele, Huff et Bloom, Ziemann, etc.), il s'agit simplement d'un cycle schizogonique nécessaire, intermédiaire entre l'agression par le sporozoïte et le développement du cycle sanguin. Cependant Sergent a récemment décrit, en plus du cycle schizogonique, des éléments sexués; mais appartiennent-ils bien au même parasite ?

Quoi qu'il en soit, l'importance du cycle plasmodial réticulo-histiocyttaire ne peut plus être mis en doute, et l'on

(1) En appendice de ce chapitre est rapportée l'observation d'une forme mixte de réticulite leishmanienne, à la fois histiomonocytaire et fibreuse.

peut conclure avec Sicault et Messerlin (1938) : « Nous ne considérons plus la maladie palustre comme une maladie du sang, mais bien comme une maladie du tissu réticulo-endothélial avec atteinte secondaire du sang ». Le *Plasmodium* se comporterait ainsi tout comme la *Leishmania*.

Dans une publication ultérieure (1940), Sicault et Messerlin interprètent le paludisme des pays d'endémie comme une « réticulo-endothéliose » (je dirais plutôt une réticulite) parasitaire évoluant en trois stades. D'abord une phase d'invasion ou parasitémique, ensuite une phase de dysfonctionnement réticulo-histiocytaire (tableau clinique d'anémie splénique) enfin une phase de déchéance fonctionnelle réticulo-histiocytaire et de fibrose (tableau clinique de syndrome de Banti). Cette évolution se retrouve aussi, mais avec moins de netteté, dans les leishmanioses. Ces deux réticulites, leishmanienne et palustre, ayant entre elles de telles analogies, pourraient être englobées sous la même dénomination de *réticulites parasitaires*.



Il existe cependant d'autres types de réticulites histiomonocytaires. Un des plus importants est la *mononucléose infectieuse* (nommée encore adénolymphoïdite aiguë, angine à monocytes, et dont le qualificatif le mieux approprié serait *réticulite monocytémique*). Cette affection n'est pas encore entrée dans le cadre des maladies infectieuses car on ne connaît pas de germe qui en soit responsable.

Individualisée en 1922 par Schultz sous le nom d'angine à monocytes, elle a été nommée ensuite par Chevallier « adéno-lymphoïdite aiguë bénigne ». Elle était originellement caractérisée par l'association d'un syndrome fébrile aigu, d'une angine (érythémateuse, pultacée ou même ulcéro-membraneuse), d'adénites, et surtout d'une forte monocytose sanguine (1) (60 à 80 %) le tout apparaissant chez

(1) Parfois cependant les monocytes se transforment en plasmocytes, ce qui n'est d'ailleurs qu'une simple modification morphologique (voir par exemple le cas de Lamy, Bernard et Lamotte).

des sujets jeunes. La question en était restée là jusqu'en 1932, époque où Paul et Bunnell découvrirent une réaction sérologique qui en paraissait spécifique (1). L'usage simultané de cette réaction et des formules sanguines permit alors d'étendre le cadre de l'angine à monocytes : on décrivit des *formes sans angine*, purement ganglionnaires, et des *formes viscérales pures*, sans angine ni adénites. Citons par exemple le cas de Trémolières, Lereboullet et Duret (1939) caractérisé par une volumineuse hépato-splénomégalie avec lymphomonocytose atteignant 80 %, et réaction de Paul et Bunnell positive.

L'atteinte réticulo-histiocytaire est révélée non seulement par la monocytose sanguine, mais encore par l'étude histologique (pratiquée surtout sur les ganglions). Lehdorff et Schwarz, par exemple, décrivent une prolifération nette des éléments lymphocytaires et des éléments réticulo-histiocytaires. Ces constatations ont été vérifiées depuis par de nombreux auteurs (2).

Certains ont voulu rapprocher de l'angine à monocytes quelques cas d'agranulocytose. Sabrazès et Saric réunirent les deux affections sous le terme d'« hémopathies agranulocytaires ». Sans vouloir entamer une discussion approfondie, je signalerai deux faits assez significatifs :

1° Rotter (1925), étudiant les lésions spléniques au cours des agranulocytoses, a constaté la disparition complète des granulocytes avec un développement exagéré des cellules réticulaires ;

2° Récemment, Leitner eut l'occasion d'étudier la moelle sternale dans deux cas de mononucléose et a constaté un déplacement vers la gauche des myélocytes, ce qui explique la granulopénie de la deuxième phase de la maladie. Ce fait est interprété par lui comme une conséquence de l'hyperfonctionnement splénique (à rapprocher du « contrôle splénique »).

Ne pourrait-on pas interpréter l'hyperplasie réticulaire de l'agranulocytose comme une simple réaction à tendance compensatrice (dans les anémies aiguës, il existe aussi une hyperplasie réticulaire)? La différence entre mononucléose et agranulocytose serait alors la suivante : bien qu'étant marquées toutes deux par une granulopénie et une monocytose, dans la première la mono-

(1) Cependant on a décrit des cas où cette réaction était négative. Voir par exemple : Gounelle (discussion du cas de Trémolières, Lereboullet et Duret), Clément et Delon (Soc. Méd. Hôp., 8. nov. 1940).

(2) Citons la biopsie récente de Lenègre et Martini.

cytose serait primitive et la granulopénie secondaire, tandis que le processus inverse caractériserait la deuxième. Les agranulocytoses vraies, affections pures du tissu myéloïde, ne rentreraient donc pas dans le cadre des réticulopathies.

A côté de ces deux grands types, réticulites parasitaires et réticulite monocytémique, il existe d'autres formes de réticulites histiomonocytaires, principalement parmi les maladies infectieuses. Une étude en a été faite par Merklen et Wolf (1927) sous le nom de monocytoses réticulaires.

Au cours de la *fièvre typhoïde*, l'atteinte réticulo-histiocytaire est marquée d'une part par la monocytose sanguine de la phase d'acmé, d'autre part par des lésions de la rate, des ganglions, du foie et des plaques de Peyer. Les proliférations histiomonocytaires que l'on rencontre dans ces organes sont connues depuis longtemps, mais sous des noms différents : cellules de Rindfleisch dans les ulcérations intestinales, lymphomes de Wagner dans le foie, par exemple.

D'autres affections provoquent aussi des réactions réticulo-histiocytaires analogues : maladie de Bouillaud, varicelle, rougeole, oreillons, trypanosomiasis, etc.

Avec Balmès, nous avons récemment interprété l'érythème noueux comme la manifestation cutanée d'une « *réticulite noueuse* ».

On connaît, depuis longtemps, le caractère inflammatoire et fluxionnaire de l'érythème noueux, caractère qui a surtout été bien mis en évidence lors de la réunion dermatologique de Strasbourg de 1938, par Pautrier et Woringer, par Mallet et par Gryzbowski. Les premiers, en particulier, reconnaissent que ces lésions sont constituées par trois réactions juxtaposées : une réaction conjonctive, une réaction granulocytaire, une réaction réticulo-histiocytaire avec parfois formation de cellules géantes. Aussi les lésions de l'érythème noueux peuvent-elles être considérées comme réalisant une « fluxion » conjonctive, portant principalement sur les éléments jeunes et actifs du tissu conjonctif, c'est-à-dire les éléments réticulo-histiocytaires. Par certains côtés, on peut donc classer l'érythème noueux parmi les réticulites fluxionnaires non spécifiques.

Cette conception de réticulite noueuse permet de représenter, par ses diverses localisations, les associations de l'érythème noueux : arthralgies et fluxions articulaires, conjonctivite phlycténulaire, splénomégalie, aspect radiologique particulier de tramite que nous avons décrit avec Balmès.

Enfin, avant d'en terminer avec ce paragraphe, citons les atteintes réticulo-histiocytaires particulièrement marquées que l'on voit au cours des syndromes toxi-infectieux malins (Poinso et Poursines, Marquézy et Ladet).

3. LES RETICULITES NODULAIRES

Dans ces formes, il existe aussi une prolifération réticulo-histiocytaire. Mais les histiocytes hyperplasiés, au lieu de se répartir d'une manière uniforme, se groupent en amas. Il se forme autour de chaque amas un tissu réactionnel, le tout constituant un nodule. Les lésions ne s'étendent pas par une simple extension centrifuge, mais par une juxtaposition de nouveaux nodules.

Ces lésions nodulaires ont surtout été étudiées du point de vue anatomo-clinique par les dermatologistes qui leur ont donné les noms de *tuberculides* ou *tuberculoïdes*, leur type étant la lésion tuberculeuse spécifique. En 1938, la Société française de dermatologie et syphiligraphie leur a consacré une séance spéciale (rapport de Civatte, suivi de discussions). Malheureusement les dénominations précédentes ont créé et créent encore des confusions : s'agit-il de lésions d'origine tuberculeuse ou de structure tuberculeuse ? Aussi Touraine a-t-il proposé de remplacer le terme de tuberculide par celui d'« *histiocytose folliculaire* » (à structure tuberculeuse). Cette dénomination est excellente. Ce n'est que pour plus d'unité et pour pouvoir y faire entrer les granulomatoses que je propose ici celle de « réticulopathie nodulaire ». Parmi ces affections, certaines se ran-

gent dans les réticulites, d'autres dans les réticuloses. Nous allons étudier ici les premières.

D'une façon générale, on peut concevoir le nodule (follicule dans le cas de tuberculose) comme formé de deux régions : l'une centrale constituée par des éléments dits « *épithélioïdes* » dérivant d'histiocytes, l'autre périphérique constituée par des éléments, variables selon les cas, que l'on peut qualifier d'éléments « *granulomateux* ». Souvent, au centre, certaines cellules épithélioïdes sont fusionnées et forment une cellule géante du type cellule de Langhans.

C'est dans la *tuberculose* que la cellule géante présente les caractères les plus typiques. Elle contient au centre quelques bacilles de Koch, et est entourée par des cellules épithélioïdes. Enfin, il existe à la périphérie une couronne de lymphocytes (ici, une nappe homogène de lymphocytes remplace le tissu granulomateux polymorphe que l'on retrouve dans les autres cas). Selon les auteurs, la cellule géante se formerait soit par fusion de plusieurs histiocytes épithélioïdes (Borrel) soit par division nucléaire sans plasmodiérèse (Hollande). De toutes façons il s'agit incontestablement d'histiocytes modifiés, comme l'a montré Maximow sur des cultures de tissus.

Au cours de la *syphilis*, l'atteinte réticulo-histiocytaire présente plusieurs aspects. Les lésions nodulaires, que l'on retrouve à toutes les phases de l'affection, sont caractérisées par la prépondérance du tissu granulomateux (histiocytes, lymphocytes et plasmocytes) sur les formations épithélioïdes. D'autre part, il existe, au début d'une syphilis, une monocytose parfois importante (Pearse et Rosahn). Touraine interprète ces deux aspects, éléments nodulaires et monocytose, comme des processus de défense locale et de défense générale.

Manganotti vient de consacrer un important travail à l'étude des réactions réticulo-histiocytaires ganglionnaires au cours de la syphilis. D'après lui, les adénopathies évolueraient en plusieurs phases. D'abord se produirait une

intense prolifération histiocytaire, surtout dans les adventices capillaires et la région hilare du ganglion. Puis les histiocytes se grouperaient en nodules dont l'ensemble forme le « centre réactif ». Ce centre s'étend vers la périphérie du ganglion et provoque ainsi une inhibition de la lymphopoïèse. Une troisième phase est marquée par la résolution des phénomènes, avec fibrose. Enfin, dans la quatrième phase, la fibrose fait place à la collagénisation.

Les lésions de la *lèpre*, ou *lépromes*, sont aussi des nodules caractérisés par l'abondance des bacilles que l'on retrouve dans la cellule géante centrale ou dans les éléments épithélioïdes (cellules de Virchow) et par la présence de mastocytes dans le tissu granulomateux, lui-même assez restreint.

Brumpt, au moyen de la ponction sternale, a pu récemment reconstituer l'histogénèse de la cellule lépreuse de Virchow à partir de l'histiocyte.

Dans les *mycoses* (actinomycoses, sporotrichoses, splénomégalias mycosiques), la cellule géante centronodulaire disparaît rapidement, mais les cellules épithélioïdes et le tissu granulomateux persistent.

Baserga a décrit une affection réticulo-histiocytaire d'origine fungique, ou « *histioplasmose* », caractérisée par une splénomégalie, une cirrhose hépatique, une fièvre irrégulière et une anémie avec leucopénie. Anatomiquement, on retrouve des « granulomes » dans presque tous les viscères. Cette maladie n'a été observée qu'en Amérique centrale. Elle serait due à un champignon réticulotrope, l'*Histioplasma capsulatum*.

Signalons aussi que Humphrey vient de décrire de son côté une « *cytomyose* » réticulo-histiocytaire paraissant être du même ordre.

Les *leishmanioses* que nous avons précédemment rangées dans les réticulites histiomonocytaires, peuvent à l'occasion, provoquer des lésions nodulaires (cas de Dupont).

Au cours de la *maladie de Nicolas et Favre*, les ganglions atteints sont le siège d'une importante transformation granulomateuse. Au sein du tissu modifié se rencontrent en

outre des gommes ou des abcès bordés par une rangée de cellules épithélioïdes. Il existe parfois quelques cellules géantes type Langhans.

Cette affection nous mène vers un groupe extrêmement mal limité, celui des *granulomes infectieux*, étudié surtout en dermatologie, et provenant du démembrement du mycosis fongoïde. Il est, à l'heure actuelle, très difficile de dire avec exactitude ce qui est granulome infectieux et ce qui est granulomatose primitive. Ces granulomes sont caractérisés par la présence de tissu granulomateux à structure polymorphe, formé par des histiocytes, des plasmocytes, des neutrophiles, des éosinophiles. Parfois il existe même des cellules géantes du type Langhans, ce qui rend l'interprétation de ces lésions encore plus complexe.

Les éosinophiles peuvent être particulièrement abondants ; il s'agit alors d'une forme clinique particulière, le *granulome éosinophilique* décrit par Nanta et Gadrat. Il est caractérisé par l'apparition de lésions végétantes buccales et ano-rectales formées par un infiltrat dense, à la fois réticulo-histiocytaire et éosinophilique. L'éosinophilie sanguine est inconstante. Nanta et Gadrat en font une forme atypique de la maladie de Hodgkin. On peut cependant remarquer, avec Pautrier, que de nombreux caractères diffèrent : évolution plutôt bénigne, absence d'histiocytes monstrueux et de cellules de Sternberg, absence d'atteinte ganglionnaire ou viscérale. Le granulome éosinophilique se retrouve chez le chat (« syphiloïde du chat » de Henry et Bory) où il s'agit probablement d'une maladie infectieuse, à rapprocher peut-être de la maladie de Nicolas et Favre.

4. LES RÉTICULITES FIBREUSES

Voici maintenant d'autres aspects des réticulites : il ne s'agit plus d'hyperplasie cellulaire, mais de transformation fibreuse. Ce processus a été bien étudié dans les cas de

cirrroses, par Fiessinger et Albot (sous le nom de réticulose, ou de fibro-réticulose). Il est caractérisé par le développement exagéré des fibrilles réticulées et par la collagénisation de ces fibrilles (qui s'épaississent et se transforment peu à peu en collagène). En définitive, cette transformation fibreuse, cette fibro-réticulose (au sens de Fiessinger) est l'homologue, pour le mésenchyme actif, de la sclérose pour le conjonctif (sclérose par prolifération du fibroblaste).

Parmi les réticulites fibreuses (ou fibro-réticulites), certaines n'ont qu'une importance minime, et ne sont caractérisées que comme réactions secondaires. Ce sont les *fibro-réticulites* locales. Selon les organes atteints, et le plus souvent ce sont les ganglions, la rate et le foie, on pourra distinguer des fibro-réticulites ganglionnaires, spléniques ou hépatiques.

Les premières sont très fréquentes, mais en général associées avec d'autres syndromes. C'est le cas de certains ganglions tuberculeux ou syphilitiques (voir par exemple au paragraphe précédent les travaux de Manganotti).

La fibro-réticulite splénique, au contraire, est rare à l'état pur, car elle tend à s'étendre rapidement au foie. La médecine expérimentale en fournit un très bon exemple, celui des splénites fibreuses provoquées par écrasement aseptique de la rate (Fiessinger et Gajdos), caractérisées d'abord par une réticulose (au sens de Fiessinger) splénique, mais qui s'étend rapidement au foie. On ne peut mieux comparer ce processus qu'à son équivalent dans le cas du conjonctif, la sclérose extensive. Tous deux d'ailleurs peuvent être conçus comme des réactions « qui dépassent leur but ».

La fibro-réticulite hépatique est, elle aussi, très fréquente. Le type en est fourni par la cirrhose atrophique. En effet, cette forme de cirrhose (type Laënnec) peut être conçue comme une atteinte primitive des cellules parenchymateuses hépatiques, avec fibrose secondaire des éléments kupffériens (Rössle, Fiessinger et Albot), en somme comme une « hépatose » avec réticulite secondaire. Ces considé-

rations seront d'ailleurs reprises et développées plus loin (chap. IX) et serviront en passant à établir une classification des cirrhoses.

Contrairement aux précédentes, où l'atteinte réticulo-histiocytaire est nettement secondaire, il est d'autres fibro-réticulites où les lésions sont primitives, où le système réticulo-histiocytaire est d'emblée touché. Ces lésions sont évidemment plus diffuses, plus étendues. On peut les nommer *fibro-réticulites diffuses* (non pas généralisées car elles ne le sont souvent pas complètement). Elles atteignent en général soit l'ensemble spléno-hépatoganglionnaire, soit surtout le couple spléno-hépatique.

Ici, deux affections sont nettement en cause et réalisent des fibro-réticulites caractéristiques. Elles ont déjà été citées à propos des réticulites histio-monocytaires, ce sont le paludisme et les leishmanioses (réticulites parasitaires).

Dans le cadre du syndrome de Banti, on range souvent des cas quelque peu atypiques, et à étiologie nettement paludéenne ou leishmanienne. Ces cas sont fréquents (voir par exemple la thèse de Messimy) et s'observent en général après une longue évolution de la maladie causale. Nous avons déjà envisagé, au paragraphe 2, les travaux de Sicault et Messerlin dans lesquels ces auteurs distinguent trois phases à leur « réticulo-endothéliose palustre » : phase parasitémique, phase d'anémie splénique, et phase de déchéance réticulo-histiocytaire, cette dernière correspondant à une allure clinique de Banti.

Il ne semble pas cependant que ces cas doivent être rangés dans le syndrome de Banti dont ils diffèrent par de nombreux points. Messimy fait à ce sujet les remarques suivantes (p. 92):

« Nous remarquerons tout d'abord que les lésions à prédominance pulpaire, sans grandes lésions artérielles, sans polarisation artérielle dominante, correspondent à des affections comme le paludisme et le kala-azar, c'est-à-dire à des maladies où se trouve réalisée une partie seulement des éléments du syndrome clinique que nous avons décrit.

Les hémorragies digestives, notamment, n'appartiennent pas au tableau habituel de ces affections, lorsqu'elles passent à l'état chronique.

« Au contraire, dans les faits où la maladie évolue par poussées successives, et se traduit souvent par de la diarrhée ou des hémorragies gastro-intestinales, on décèle toujours des lésions à prédominance artérielle, avec profonde altération de leur paroi, foyers de sclérose souvent volumineux, extensifs, richement cellulaires, ou foyers inflammatoires récents, encore hémorragiques et coexistant ou non avec des nodules de Gandy-Gamna ».

En définitive, je propose d'écarter ces cas du syndrome de Banti (qui sera classé dans les réticuloses fibreuses) et de les nommer « *fibro-réticulites parasitaires pseudo-bantiennes ou spléno-hépatiques* » (pour marquer la précession et la plus grande importance des lésions spléniques).

A l'opposé de ces cas, il en existe d'autres où les lésions hépatiques prédominent et sont les premières en date, et que l'on peut nommer « *fibro-réticulites parasitaires pseudo-cirrhotiques ou hépato-spléniques* ». Ils sont bien connus en ce qui concerne le paludisme, et décrits sous le nom de cirrloses paludéennes (Kelsch et Kiener). Plus rares au cours des leishmanioses, leur individualisation est plus récente (voir par exemple Mamou : Les hépatites leishmaniennes). En appendice à ce chapitre, sera exposé un cas de réticulite leishmanienne à la fois histiomonocytaire et fibreuse, qui rentre dans cette dernière catégorie.

5. LES RETICULITES ACCUMULATIVES

Il ne s'agit plus ici de modifications morphologiques, mais d'un véritable blocage persistant du système réticulo-histiocytaire. Les substances bloquantes n'agissent pas par leur composition chimique, par leur toxicité, mais unique-

ment par leur volume et leur forme. Elles réalisent ainsi un simple « encombrement ».

Ces substances peuvent être d'origine exogène ou endogène.

Comme types des *réticulites accumulatives d'origine exogène*, on peut proposer les états réalisés expérimentalement par des surcharges réticulo-histiocytaires persistantes : grains de thorium (Tramontano), de substances ferriques (Mimuro). On peut en rapprocher aussi les « tatouages » médicamenteux par des sels d'or (aurides), d'argent (argyrie).

Parmi les affections spontanées, les « konioses » se rangent aussi dans ce groupe, la plus typique d'entre elles étant l'antracose ganglionnaire. Les pneumokonioses, ou silicoses pulmonaires (voir l'article récent de Breton) sont plus complexes. Les grains de silice athrocytés forment une poussière « dure et vulnérante », à cause de leurs arêtes tranchantes et de leurs angles acérés. Par leur accumulation dans les poumons, ils réalisent une véritable « alvéolite à monocytes », autour de laquelle apparaît une réaction tissulaire (fibrose surtout). Ainsi se crée ce que l'on ne retrouve pas dans les konioses à poussière non vulnérante, un *nodule silicósique*.

Parmi les *réticulites accumulatives d'origine endogène*, on doit ranger tous les états de surcharge réticulo-histiocytaire secondaires aux syndromes hémolytiques. L'hémolyse libère des pigments ferriques qui s'accumulent soit dans les macrophages, soit dans les cellules réticulaires elles-mêmes (ictère hémolytique). Je n'insisterai pas sur ce sujet qui nous entraînerait trop loin.

On peut encore en rapprocher les surcharges réticulaires secondaires : surcharge glycogénique au cours des polycouries (cas de Wolff), surcharges puriques (cas de Russel et Barrie, et d'Iwanoff).

APPENDICE :

Un cas de réticulite leishmanienne mixte (1)
(histiomonocytaire et fibreuse)

Voici une observation qui présente pour ce travail un gros intérêt car elle met en évidence à la fois le « *blocage* » *réticulo-histiocytaire* créé par les *Leishmania* et l'existence d'une *fibro-réticulite pseudo-cirrhotique*.

Histoire clinique. — Le jeune S... Robert, âgé de 7 mois, est hospitalisé le 4 mars 1941 à la Clinique des maladies des enfants pour ictère fébrile avec hépatomégalie. Cet ictère, d'abord léger, puis s'accroissant progressivement, est apparu, ainsi que la fièvre, le 2 février, donc un mois auparavant. La fièvre a toujours été extrêmement irrégulière, pouvant passer dans la journée de 36°5 à 40°. L'ictère s'accompagnait de décoloration des matières. Des séro-diagnostic pratiqués avant l'hospitalisation s'étaient montrés négatifs pour : typhoïde, paratyphoïde A et B, fièvre de Malte.

Il faut signaler, en outre, que les parents, habitant la campagne, élevaient quelques chiens dont un est mort après avoir présenté une desquamation importante au moment de la naissance de l'enfant.

A son entrée, l'on est en présence d'un enfant bien développé, présentant un ictère franc, des œdèmes marqués des membres inférieurs, une rate modérément augmentée de volume, et enfin un foie très volumineux, atteignant l'ombilic. Dans la partie supérieure de l'abdomen, il existe une circulation collatérale nette.

Les examens pratiqués ont été les suivants :

Urines : Présence de sels et de pigments biliaires. Traces d'albumine.

L.C.R. : Albumine 0,40 ; chlorures 7,10 ; glucose 0,38 ; cytologie 1,6 élément par mmc.

Formule sanguine : globules rouges, 3.300.000 ; globules blancs, 7,200 ; hémoglobine, 60 % ; polynucléaires neutrophiles, 20 % ; monocytes, 3 % ; lymphocytes, 77 %.

Temps de saignement : 7 minutes.

Hémoculture en bouillon : staphylocoque.

Test à l'eau distillée positif.

Formol-leucogel-réaction positive.

Ponction médullaire (plateau tibial) : présence certaine de nombreuses *Leishmania*.

(1) Observation de la Clinique des Maladies des Enfants (Professeur Boudet) ayant fait l'objet d'une communication à la Société de Pédiatrie (Boudet, Boucomont, Balmès et Cazal, 8 juillet 1941).

Dès que ces résultats sont parvenus, soit le 7 mars, un traitement par le néostibosan a été institué : 2 centigrammes intraveineux tous les deux jours. Le lendemain de la première injection, l'état général s'est aggravé, l'ictère et les œdèmes se sont accentués, des taches purpuriques sont apparues sur les membres inférieurs, ainsi qu'un foyer broncho-pneumonique au sommet droit. L'enfant meurt dans la soirée du 9 mars, quelques heures après la deuxième injection de néostibosan.

Constatations histologiques : 1° Présence de nombreuses *Leishmania* dans les histiocytes de la rate (fig. 15), de la moelle osseuse et du foie ;

2° Présence, dans toutes les pièces prélevées, de très nombreuses embolies à staphylocoques, mais *sans trace de réaction inflammatoire* ;

3° La rate, imprégnée à l'argent, montre un début de fibro-réticulose (au sens de Fiessinger), à la foie péri-artérielle et péri-veineuse (voir les fig. 1 et 2) ;

4° Enfin le foie présente des lésions très nettes de cirrhose annulaire avancée (fig. 16).

INTERPRÉTATION DES FAITS. — Il s'agit donc en définitive d'une association de *leishmaniose viscérale* et de *septicémie à staphylocoques*. Quelques points sont à souligner :

1° La septicémie à staphylocoques dont l'existence est prouvée par l'hémoculture et surtout par les constatations microscopiques, est passée cliniquement inaperçue. L'organisme n'a pas réagi à cette septicémie, ce qui est confirmé par l'absence de toute réaction inflammatoire autour des embolies microbiennes. L'explication en est que le système réticulo-histiocytaire est « bloqué » (ou plutôt « intoxiqué ») par les *Leishmania*.

2° Les signes cliniques étaient ceux d'une hépatite que le microscope a révélé être une cirrhose. Il est à remarquer que le foie, très sclérosé, ne contenait que peu de *Leishmania*, alors que la rate, peu sclérosée, en contenait beaucoup. L'interprétation que l'on peut en donner est que l'atteinte hépatique a précédé l'atteinte splénique, contrairement aux faits habituels, d'où l'importance des signes hépatiques et l'état avancé des lésions hépatiques (la fibrose étant considérée comme une lésion tardive). *Cela explique que cette forme de kala-azar, à début hépatique, a provo-*

qué une fibrose qui a débuté aussi dans le foie, c'est-à-dire une FIBRO-RÉTICULITE PSEUDO-CIRRHOTIQUE ou HÉPATO-SPLÉNIQUE, alors que les cas banaux de kala-azar, à début splénique (et à symptomatologie d'anémie splénique) réalisent une fibrose qui débute dans la rate, c'est-à-dire une fibro-réticulite pseudo-bantienne ou spléno-hépatique.

BIBLIOGRAPHIE

324. BALMÈS (A.) et CAZAL (P.). — Images radiologiques pulmonaires comparables dans un érythème noueux et une maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. *Soc. sc. méd. et biol. Montpellier*, 16 janvier 1942.
325. BASERGA (A.). — Contributo allo studio della REosi fungine (da Histioplasma capsulatum Darling). *Haematologica* **16**, 983-999, 1935.
326. BENHAMOU, FAUGÈRE et CHOUSSAT. — Le diagnostic du kala-azar par les frottis dermiques. *Soc. méd. hôp. Paris*, 13 juillet 1935.
327. BITTORF. — *Arch. f. Kl. med.* **133**, 1919.
328. BRETON (A.). — Les pneumokonioses, état actuel de la question. *Gaz. des hôp.* **111**, 1385-1393, 1938.
329. BRUMPT. — La ponction de la moelle osseuse dans la lèpre : présence du bacille de Hansen et de la cellule écumeuse de Virchow. *Le Sang*, **14**, 403, 1940-1941.
330. BYKOVA. — Origine des histiocytes du phénomène de Bittorf au cours des endocardites septiques. *Presse méd.* 1907, 1939, II.
331. CALAGAREANU. — L'endocardite à forme lente. *Ann. Méd.* **17**, 633, 1925.
332. CHAPTAL (J.) et LABRAQUE-BORDENAVE (M.). — Etat fébrile de longue durée avec monocytose sanguine chez un nourrisson de 5 mois. Les limites de l'adénolymphoïdite aiguë bénigne. *Soc. Sc. Méd. et biol. Montpellier*, 9 mai 1941.
333. CHEVALLIER. — Adénolymphoïdite aiguë bénigne avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose. Edition de la *Revue de Path. comp. et d'Hyg. gén.* 1928.
334. CIVATTE. — Critérium histologique des tuberculides. *Séance spéciale de la Soc. Fr. Dermato. et Syph.* 1938.
335. CORNIL et JOUVE. — Etude pathogénique de l'endocardite maligne prolongée. *Presse Méd.* **45**, 1523, 1937.
336. DUPONT (A.). — Leishmaniose cutanée à structure histologique de sarcoïde de Bœck. *Bull. Soc. Dermat. et Syph.* 1291, 1934.

337. FIESSINGER et ALBOT. — Sur le développement et le groupement des cirrhoses du foie. *Ann. anat. path.* **6**, 895, 1929.
338. FIESSINGER et GAJDOS. — A propos des retentissements hépatiques des autolyses spléniques. La réticulose hépatique d'origine splénique. *Ann. Anat. path.* **10**, 141, 1933.
339. GRZYBOWSKI. — Sur l'anatomie pathologique de l'érythème nouveau. *Bull. Soc. Dermat. Syph.* 1073-1084, 1938.
340. HENRY et BORY. — La syphiloïde du chat (granulome éosinophilique). *Bull. Soc. Dermat. Syph.* 1486, 1937.
341. HESS. — *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* **138**, 1922.
342. HOLLANDE (A.-Ch.) et HOLLANDE (Mme G.). — Histogénèse et cytologie du follicule tuberculeux. *Arch. Anat. microsc.* **27**, 149-229, 1931.
343. HUFF (G.-G.) et BLOOM (W.). — A malarial parasite infecting all blood and blood-forming cells of birds. *J. infect. diseases*, **7**, 315, 1935.
344. HUMPHREY. — R. E. cytomycosis. *Arch. of Int. Méd.* **65**, 902, 1940.
345. IWANOFF (X.). — Ueber generalisierte Xanthinose beim Rinde. *Virchows Arch.* **299**, 740, 1937.
346. JOSEPH. — *Dtsch. Med. Woch.* 1925.
347. LAMY (M.), BERNARD (J.) et LAMOTTE (Mme). — Angine à plasmocytes. *Le Sang*, **11**, 83-88, 1937.
348. LEHNDORFF et SCHWARZ. — Das Drüsenfieber. *Ergeb. d. inn. med.* **42**, 775, 1932, et **43**, 113, 1932.
349. LEITNER. — La fièvre ganglionnaire, avec étude spéciale de la moelle sternale. *Schweizer. Med. Woch.* **70**, 117, 1940.
350. LENÈGRE (J.) et MARTINI (Ph.). — Adénolymphoïdite aiguë bénigne ayant pris le masque d'une leucose aiguë. Coïncidence d'un traitement par la colchicine et guérison. *Soc. Fr. Hémat.* 15 mai 1941.
351. LIAN, MOULONGUET et BROCARD. — Les anévrysmes par rupture artérielle dans les endocardites malignes lentes du type Jaccoud-Osler. *Presse Méd.* **45**, 1731, 1937.
352. MALLET. — Etudes histologiques des lésions cutanées de l'érythème nouveau. *Bull. Soc. dermat. Syph.* 1064-1067, 1938.
353. MAMOU. — Les hépatites leishmaniennes. *Gaz. des Hôp.* 1936.
354. MANGANOTTI. — Recherches sur les adénopathies régionales dans les diverses périodes de la syphilis acquise. *Arch. Ital. Dermat. Sif. e Vener.* 265, 1938.
355. MARQUÉZY et LADET. — Syndrome malin et toxi-infections. *X^e Congrès des pédiâtres de langue française*, 2^e rapport. Paris 1938.
356. MAXIMOW (A.). — Tuberculose des tissus de mammifère en culture. *Ann. anat. path.* **3**, 1, 1936.
- MERKLEN et WOLF. — Voir 90.
357. MERKLEN et WOLF. — Participation des endothéliites artériocapillaires au syndrome de l'endocardite maligne lente. *Presse méd.* 999, 1928, I.

358. MERKLEN, WOLF et BOLTZ. — Les monocytoses en clinique. *Revue de Méd.* 999, 1927.
359. MESSIMY (R.). — Les réticulofibroses de la rate. *Thèse Paris* 1936.
360. MIMURO (K.). — Etudes sur une REose expérimentale. *Tokyo IgK. Z.* 52, 53, 1938.
361. NANTA et GADRAT. — Sur un granulome éosinophilique cutané. *Bull. Soc. Dermat. syph.* 1470, 1937.
362. OTTANDER. — Hochgradige Endotheliose im Blut bei Endocarditis lenta. *Acta med. Scandin.* 43, 336, 1925.
363. PAUL et BUNNEL. — The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis. *Amer. J. med. sc.* 90, 183, 1932.
364. PAUTRIER et WORINGER. — Contribution à l'étude histologique de l'érythème noueux. *Bull. Soc. Dermat. Syph.* 1068-1073. 1938.
365. PEARSE (L.) et ROSAHN (P.-D.). — Cellular reactions in experimental syphilis. Supravital and fixed material. *Proc. soc. exp. Biol. Med.* 28, 654-665, 1931.
366. POINSO et POURSIENES. — Les lésions spléniques dans la diphtérie maligne. *Ann. anat. path.* 10, 644, 1933.
367. RAFFAELE (G.). — Il doppio ciclo schizogonico di Plasmodium elongatum. *Rev. Malar.* 15, 309, 1936.
368. ROTTER (W.). — Beitrag zur pathologischen Anatomie der agranulozytären Erkrankungen. *Virchows Arch.* 258, 17-36, 1925.
369. RUSSEL et BARRIE. — Stockage of cystin in the R.E.S. and its association with chronic nephritis and renal rickets. *The Lancet* 899-905, 1936, II.
370. SABRAZÈS (J.) et SARIC (R.). — Angines lympho-monocytaires, agranulocytoses, leucémies leucopéniques, Paris, Masson 1938.
371. — Les hémopathies agranulocytaires. *Biol. Méd.* 28, 334-346, 1938; 29, 126-205, 1939.
372. SCHILLING (V.). — Ueber hochgradige Monocytose bei makrophager Endocarditis ulcerosa. *Zeitschr. f. klin. med.* 88, 377, 1919.
373. SCHULTZ. — Monozyten angina. *Klin. Woch.* 1762. 1922.
374. SERGENT (E.). — Les plasmodiums du paludisme parasitent-ils d'autres cellules que les globules rouges ? *Presse méd.*, 649-651, 1941
375. SICAULT et MESSERLIN. — La maladie palustre : REose parasitaire. *Presse Méd.* 1419, 1938, II.
376. — L'évolution de la REose palustre. Quelques formes souvent méconnues de la REose palustre. *Soc. path. exotique*, 10 avril 1940.

377. TRAMONTANO. — Le alterazione determinata in conigli sani e smilzati con la inoculazione endovenosa di thorotrast. *Pathologica*, **26**, 157-180, 1934.
378. TRÉMOLIÈRES, LEREBoullet et DURET. — Mononucléose infectieuse à forme hépatosplénique sans adénopathies. *Soc. Méd. hôp. Paris*, 28 avril 1939.
- TOURAINÉ. — Voir 321.
379. TOURAINÉ. — Syphilis et SRE. *Le Sang*, **12**, 970, 1938.
380. WALAWSKI. — De l'atteinte généralisée du SRE. *Medycyna* **682**, 1938.
381. WOLFF. — Beiträge zur Morphologie und Chemie der Glykogenspeicherkrankheit. *Zieglers Beitr.* **97**, 289, 1936.
382. ZIEMANN (H.). — Kurzer Beitrag zu den Beziehungen zwischen der Entwicklung der Hämosporidien in der RES. *Zentralbl. Bakter.* **140**, 63, 1937.

CHAPITRE III

LES ANGIO-RETICULOSES

I. *Angio-réticulose ulcéreuse aiguë de Favre.*

II. *Maladie de Kaposi*

III. *Maladie de Schamberg.*

Les angio-réticuloses sont caractérisées par une hyperplasie à la fois *endothéliale* et *périthéliale* atteignant les capillaires. L'atteinte débordé donc le système réticulo-histiocytaire (périthéliums) pour se systématiser au grand « appareil métabolique conjonctif » de von Möllendorf.

L'intérêt de ces cas est de montrer les relations étroites existant entre cellules adventicielles et endothéliums. Nous savons que, chez l'embryon, les vaisseaux apparaissent à partir des cellules mésenchymateuses fondamentales (histiocytes embryonnaires), alors que, chez l'adulte, la néoformation des vaisseaux, lors de la cicatrisation par exemple, se fait par bourgeonnement à partir des endothéliums préexistants. Au contraire, dans les angio-réticuloses où existe une nette prolifération vasculaire, *le mésenchyme actif retourne à l'état embryonnaire* et ses éléments peuvent former de nouveaux endothéliums. Cette origine réticulo-histiocytaire des endothéliums au cours des angio-réticuloses a été surtout étudiée par Favre (voir en particulier la thèse de son élève Danic).

Ces atteintes endothélio-périthéliales se montrent particulièrement dans un des plus riches territoires capillaires de l'organisme, la peau. C'est dire que les angio-réticuloses sont étudiées principalement par les dermatologistes. Elles

sont classées dans les grands groupes connus sous les termes d'*angiomatoses*, de *capillarites* ou de *capillaroses*.

En 1937, la Société française de dermatologie et syphiligraphie consacra une importante réunion à l'étude des « capillarites en dermatologie ». Cette réunion, et en particulier le beau rapport de Touraine, mirent au point la question. Inutile de dire qu'il y sera fait dans ce chapitre de larges emprunts. Cependant, le dernier mot n'en était pas encore dit puisque Favre, en 1939, décrivit une « angio-réticulose » aiguë qui n'avait pas été mentionnée dans la classification de Touraine.

Un groupe aussi vaste d'affections ne saurait être traité ici à fond. A défaut d'autres raisons, mon incompetence en matière de dermatologie me ferait une obligation de me borner à prendre quelques exemples parmi les plus démonstratifs et à citer les cas qui se rangent autour.

Trois types d'angio-réticuloses paraissent être, à l'heure actuelle, bien individualisés, quoique les exemples en soient rares : une forme aiguë, extensive, rapidement mortelle, l'*angio-réticulose ulcéreuse de Favre*, une forme chronique mais maligne, la *pseudo-sarcomatose de Kaposi*, enfin une forme chronique et bénigne, la *dermatite pigmentaire progressive* ou *maladie de Schamberg*. Ces trois types vont être décrits successivement.

1. ANGIO-RETICULOSE ULCEREUSE AIGUE DE FAVRE

Dernière venue parmi les angio-réticuloses, cette forme doit être cependant décrite en premier lieu, à cause de son caractère beaucoup plus généralisé que les autres. Elle s'étend en effet à d'autres territoires capillaires que le territoire cutané.

Je me baserai essentiellement pour cette étude sur le récent travail de Favre (1939).

Cet auteur rapporte deux observations assez superposées.

bles. Il s'agit de nourrissons de 1 mois et 2 mois et demi qui présentaient, comme signes objectifs, une néoformation capillaire de la face s'étendant avec une grande rapidité, en provoquant des ulcérations et des hémorragies. L'évolution en fut rapidement fatale, et l'autopsie décela des lésions polyviscérales. Voici un résumé de ces deux observations :

Premier cas. — Fillette présentant à la naissance un angiome plan, superficiel, peu coloré, de l'hémiface gauche. Cette lésion reste stationnaire pendant douze jours. Le douzième jour, l'allure change complètement, une petite ulcération apparaît, et l'angiome s'étend rapidement de tous côtés. Les lèvres et le pavillon de l'oreille s'ulcèrent et se nécrosent. Les réactions sérologiques sont négatives chez l'enfant et chez ses parents. Les lésions progressent sans arrêt, l'état général s'altère rapidement. L'enfant succombe à l'âge d'un mois.

Examen histo-pathologique : *Lésions cutanées* : néoformations capillaires avec infiltration cellulaire histiocytaire et granulocytaire. En certains points même « les formations pathologiques se rapprochent par quelques traits de celles que l'on rencontre dans l'angiomatose de Kaposi » (1). *Poumon* : épaississement considérable des formations conjonctives des pédicules broncho-vasculaires. Les vaisseaux ont une paroi très épaissie et fibreuse. *Rate* : simple congestion. *Foie* : épaississement notable des espaces conjonctifs portes avec fibrose.

Deuxième cas. — Fillette de 2 mois et demi ayant présenté à sa naissance quelques filets vasculaires anormalement apparents sur le visage. Ces anomalies s'accusent dans les jours qui suivent. La nappe s'étend. Des ulcérations et des hémorragies apparaissent. Dyspnée marquée. Les lésions s'étendent rapidement sur toute la face et le cou. Décès rapide.

Examen histopathologique : *Lésions cutanées* : néoformations vasculaires avec infiltration histio-granulocytaire. Nombreuses formations nerveuses. *Tissu cellulaire péri-aortique* : fibrose avec inflammation conjonctive et abondante vascularisation. Par endroits, nodules circonscrits de tissu angiomateux. Nerfs très nombreux. *Poumons* : lésions très marquées. Épaississement des gaines conjonctives des pédicules. Vaisseaux avec endartérite importante. Bronches fibrosées (« pachy-péri-bronchite »). Pas de formations angiomateuses. *Foie* : hépatite nodulaire en îlots, identique à celle du premier cas.

(1) Cette citation est de Favre ainsi que les suivantes.

**

Ces deux cas sont en définitive caractérisés par des lésions cutanées et des lésions polyviscérales. Si les secondes ont certainement contribué à l'évolution fatale de l'affection elles sont passées inaperçues cliniquement. Leur seule extériorisation a peut-être été la dyspnée de la deuxième malade. L'aspect clinique était essentiellement dominé par les lésions cutanées.

Ces dernières se sont manifestées dès la naissance, et d'emblée ont pris un aspect très particulier : « La maladie ne se traduisait pas par ces formations circonscrites très apparentes des « envies » sanguines, par ces macules, ces élevures de teintes vives dont nous observons souvent les exemples, elle s'est manifestée par une multiplicité de capillaires relativement fins, isolés, sillonnant des téguments très légèrement violacés ».

Au début ces lésions ont une apparence bénigne, mais bientôt elles s'étendent très rapidement, tout en gardant les mêmes caractères, tandis qu'apparaissent des hémorragies et des ulcérations. Les dégâts causés sont considérables, en particulier à la bouche, au nez et aux oreilles. Cette évolution se poursuit inexorablement jusqu'à la mort.

Les lésions sont caractérisées histologiquement par la discrétion de la prolifération vasculaire, contrairement à ce que l'on voit dans les autres angiomes. Les capillaires néoformés sont noyés dans des amas, massifs en certains endroits, de cellules conjonctives angioplastiques. Des techniques appropriées permettent de mettre en évidence dans ces éléments des fibres de réticuline, qui en signent ainsi la nature réticulo-histiocytaire. Cependant, du fait de leurs propriétés angioplastiques, ces cellules sont plus que réticulo-histiocytaires. Ce fait est nettement mis en évidence par Favre : « Dire de ces cellules actives à potentialités multiples qu'elles sont des cellules réticulo-endothéliales, est les définir incomplètement, et choisir arbitrairement,

pour les qualifier, une de leurs multiples fonctions physiologiques. Elles n'ont pas seulement le pouvoir pexique, elles sont, ici surtout, angioplastiques, virtuellement hémopoïétiques ».

Ces considérations permettent de concevoir les angio-réticuloses, non plus comme une association de deux proliférations, histiocyttaire et endothéliale, *mais comme une hyperplasie unique, portant sur des cellules mésenchymateuses retournées à l'état embryonnaire, à la fois angioplastiques et réticulo-histiocyttaires.*

**

Les lésions viscérales, hépatiques et pulmonaires surtout, seraient, d'après Favre, de même nature que la prolifération angiomateuse cutanée : « Il ne me paraît pas possible de séparer l'angiomatose des lésions viscérales ».

Elles sont cependant distinctes morphologiquement, puisqu'elles sont surtout caractérisées par une fibrose intense à prédominance périvasculaire.

Dans les poumons, la fibrose siège autour des pédicules, enserrant à la fois les artères et les bronches. Dans le foie, elle se rencontre dans les espaces portes et y présente une extension centrifuge. Enfin, dans la rate de l'un des deux enfants, s'il n'y avait pas de fibrose, les follicules lymphatiques avaient presque complètement disparu.

Favre rapproche ces lésions de la sclérose polyviscérale des nouveau-nés, décrite par Noël et Pigeaud (1938).

En fin de compte, si l'on veut réunir dans un même cadre les lésions viscérales et les lésions cutanées, il faut encore s'adresser à une cellule mésenchymateuse se transformant en fibroblastes.

Le deuxième cas, cependant, est plus complexe, du fait de la superposition d'une prolifération nerveuse, névromateuse, ce qui n'est plus expliqué par la cellule mésenchymateuse embryonnaire. Peut-être s'agit-il là d'un terme de passage avec les phacomatoses ? La question se pose mais il est difficile d'y répondre avec certitude.

2. MALADIE DE KAPOSI

Bien que cette affection ait été décrite par Kaposi sous le nom de sarcomatose, elle ne doit pas être considérée comme une néoplasie cancéreuse. Il s'agit seulement d'une hyperplasie systématisée.

Classiquement, la maladie de Kaposi est localisée au revêtement cutané. Son début est marqué par l'apparition, sur les extrémités, de petits nodules angiomeux rouge-bruns ou bleuâtres qui se vident à la pression. Les lésions s'étendent peu à peu des extrémités vers les racines des membres et atteignent le tronc, la face et, à la phase ultime, les muqueuses. Parfois cependant elles restent localisées aux extrémités (cas de Gougerot, Burnier et Eliascheff 1938). Autour de ces nodosités, la peau se transforme : elle s'œdématie, devient pachydermique et papillomateuse, parfois éléphantiasique (cas récent de Sézary, Bolgert et Horeau).

L'affection évolue très lentement, par poussées successives, parfois avec des régressions partielles, mais les lésions s'étendent et, au bout de quelques années, la mort survient après une période de cachexie.

Les lésions histologiques sont caractérisées par une importante formation de néo-capillaires sanguins ou lymphatiques, autour desquels apparaissent des manchons cellulaires extrêmement polymorphes (macrophages, fibroblastes, plasmocytes, mastocytes, cellules xanthomateuses, et enfin cellules fusiformes). Les cellules fusiformes qui forment la partie la plus importante des manchons cellulaires ont été interprétées de deux façons : soit comme des dérivés des cellules neurales sympathiques par les auteurs qui voient dans la maladie de Kaposi une neuro-endothéliose (Pautrier et Diss, Cailliau), soit comme des dérivés des histiocytes adventiciels par les auteurs qui la rangent dans les angio-réticulopathies (Dupont, Radaeli, Bertaccini, etc.).

Diverses opinions ont été émises en effet sur la nature du syndrome : sarcomatose (Kaposi lui-même), hyperplasie neuro-endothéliale, soit du type tumeur glomique (Pautrier et Diss), soit par participation des cellules de Schwann (Hudelo et Cailliau), enfin et surtout hyperplasie à la fois réticulo-histiocytaire et vasculaire. C'est cette dernière hypothèse qui sera développée ici.

C'est Pühr (1931) qui, le premier considéra la maladie de Kaposi comme une affection systématisée de l'appareil réticulo-histiocytaire. Cet auteur envisage, ainsi que Favre le fera plus tard pour son angio-réticulose ulcéreuse, les cellules adventicielles hyperplasiées qu'il nomme réticulocytes, comme un tissu angioplastique, comme l'origine des néo-capillaires. En outre, il compare les lésions à celles de l'hémo-angio-endothéliome du foie qui leur sont analogues. Cette dernière affection peut d'ailleurs être considérée comme une tumeur réticulo-endothéliale.

Dörffel (1932) arrive à la même conclusion à la suite de l'étude de 16 cas. Pour lui le *primum movens* serait une altération des parois vasculaires entraînant des hémorragies, d'où l'histiocytose et la néoformation capillaire. Il insiste d'autre part sur la présence de « Gitterfasern » et de cellules monocytoïdes dans le sang.

En 1934, Dupont considère de même la maladie de Kaposi, et emploie pour la désigner le terme d'angio-réticulose. Elle serait, d'après lui, homologue pour les éléments réticulo-histiocytaires de la neuro-fibromatose de Recklinghausen pour les nerfs.

Les altérations hématologiques ont été particulièrement étudiées par Flarer (1936) qui observe une légère monocytose, mais surtout une proportion impressionnante (60 %) d'éléments mononucléés anormaux différents des monocytes et des lymphocytes : cellules de Rieder plus ou moins typiques, cellules lymphocytoïdes ou monocytoïdes. Sur ce point, d'autres auteurs ont confirmé par la suite les constatations de Flarer.

On connaît à l'heure actuelle deux cas où l'atteinte réticulo-histiocytaire se traduit par des modifications viscérales : l'un de Flarer avec un ganglion lésé, l'autre, très démonstratif, de Greppi et Bettoni (1932). Dans ce dernier, la pauvreté en lésions cutanéomuqueuses contrastait avec l'importance des manifestations viscérales : altérations lymphoglandulaires, existence simultanée d'une splénomégalie de type hémolytique et d'un syndrome sanguin d'agranulocytose.

Becker et Thachter (1938) ont réussi à cultiver *in vitro* les éléments périvasculaires des nodules et ont obtenu des cellules fusiformes, différentes des fibroblastes et des cellules sarcomateuses et qu'ils considèrent comme « des cellules mésenchymateuses embryonnaires dérivant des périthéliums ».

Dans un important et récent mémoire, Bertaccini (1939) étudie quatre cas de maladie de Kaposi typique, en essayant de mettre en évidence les altérations réticulo-histiocytaires.

Onze formules sanguines furent pratiquées sur ces quatre malades, réparties comme suit : 4, 1, 3 et 3. Les résultats sont assez homogènes. Voici un hémogramme moyen calculé d'après ces onze formules :

	Chiffre moyen	Chiffres extrêmes
Globules rouges.	4.500.000	4.100.000 — 4.900.000
Globules blancs.	9.000	4.400 — 11.000
Neutrophiles.	51	41 — 62
Eosinophiles.	4,5	1 — 10
Basophiles.	0,5	0 — 1
Lymphocytes.	16	7 — 25
Monocytes.	6	2 — 10
Cellules mononucléées inclassables.	23	12 — 34

On remarque surtout dans ces chiffres l'apparition en grand nombre de « cellules mononucléées inclassables » que Bertaccini rapporte à trois types : cellules lymphocy-

toïdes, cellules monocytoïdes, et cellules de type histiocytaire (1). Ces constatations se rapprochent donc de celles de Flarer.

Dans les myélogrammes, pratiqués sur deux de ses malades, Bertaccini trouve un assez grand nombre de cellules monocytoïdes (10 à 15 %) et de cellules réticulo-histiocytaires (10,1 et 16 %).

Une tentative originale faite par Bertaccini est d'injecter autour des lésions du bleu trypan et de rechercher sa fixation par des cellules hyperplasiées. Malheureusement cette recherche fut négative à trois reprises, ainsi qu'une tentative de même ordre réalisée au moyen de thorium. Ces faits concordent d'ailleurs avec les résultats de Becker et Thachter (pas de fixation du saccharate de fer dans les lésions) et avec les constatations d'autres auteurs dans d'autres réticuloses.

**

Si l'on se rapporte au mémoire de Touraine, sur les capillarites, on s'aperçoit que cet auteur range sous la rubrique de « capillarites proliférantes » un certain nombre d'affections qui trouvent leur place parmi les angio-réticuloses. Concevant en effet un système réticulo-endothélial très large qui comprend le diptyque réticulums et endothéliums (ce qui n'est, comme nous l'avons vu, qu'une déformation des conceptions d'Aschoff), cet auteur distingue les capillarites prédominantes, les réticulites prédominantes, et enfin les réticulo-endothéliites, c'est-à-dire les atteintes à la fois réticulaires et endothéliales, les angio-réticuloses.

Dans son groupe des réticulo-endothéliites, Touraine range la maladie de Kaposi (comme forme maligne) et en

(1) L'école italienne use volontiers de ces termes pour désigner certains éléments que l'on retrouve dans quelques cas de réticulose leucémique (leucémies monocytoïdes en particulier). Ces dénominations lui sont propres et il serait intéressant de voir au juste à quoi elles correspondent. Malheureusement les représentations qui en sont données ne sont pas très éloquentes.

rapproche une série d'autres formes à caractère bénin. Nous ne pouvons ici que citer ces différents types, dont l'étude serait pleine d'intérêt s'ils étaient moins rares et d'un domaine moins spécialisé. Ce sont le granulome annulaire, l'angiokératome de Mibelli, le nodule douloureux de l'oreille, le granulome télangiectasique (l'ancien bothryomycome), les adénomes sébacés symétriques de la face du type Pringle et enfin les tumeurs glomiques.

S'agit-il là de vraies angio-réticuloses ou plutôt d'angio-réticulomes ? Nul ne peut encore le dire en l'état actuel de nos connaissances.

3. MALADIE DE SCHAMBERG

C'est en 1901 que Schamberg décrivit la maladie qui porte son nom, sous la dénomination de « peculiar progressive pigmentary disease of the skin ». La description est depuis restée sans modifications.

Les taches ou les plaques qui en représentent la manifestation principale sont en petit nombre (deux à six en moyenne). Elles ont une extension centrifuge et sont constituées par un semis de petits grains rouges, de la grosseur d'une tête d'épingle, que l'on compare classiquement à des « grains de poivre moulus ». Au centre de la tache, où se trouvent les lésions les plus anciennes, les grains s'effacent et laissent une pigmentation jaune-brunâtre diffuse. Ces taches augmentent peu à peu de diamètre, mais lentement, deviennent de véritables plaques pouvant atteindre 15 à 20 centimètres. L'affection est bénigne, mais progressive et ne régresse que très rarement.

La maladie de Schamberg est rare. On n'en compte environ qu'une centaine de cas, dont une dizaine seulement en France (voir le rapport de Touraine et les deux cas qu'il a décrits en 1938 et 1939).

L'étude histologique de ces singulières lésions a été entre-

prise par de nombreux auteurs et l'accord s'est fait sur leur nature, bien que l'affection soit plus rare que la maladie de Kaposi. Trois caractères principaux les marquent : hyperplasie capillaire, infiltrat cellulaire, pigmentation. La *prolifération capillaire* est le caractère de beaucoup le plus important, et qui paraît primordial. Elle est cependant très irrégulière, prenant par endroits un aspect angiomateux, paraissant en d'autres inexistante. Les *infiltrats dermiques* se trouvent le plus souvent autour des capillaires, mais ont parfois une disposition indépendante de ceux-ci : on peut les trouver au contact de l'épiderme, ou autour des glandes sudoripares, par exemple. Ils sont constitués par des lymphocytes, mais surtout des histiocytes. Ceux-ci présentent volontiers une forme épithélioïde et se rassemblent parfois pour donner naissance à des cellules géantes tuberculoïdes. Enfin, troisième caractère, il existe dans ces lésions *des dépôts d'hémosidérine* réalisant une pigmentation jaune-brunâtre. L'hémosidérine est facilement mise en évidence par la réaction de Perls et se trouve soit dans les histiocytes péricapillaires, soit sous forme de dépôts extra-cellulaires. C'est l'abondance de ce pigment qui a fait ranger par Diss la maladie de Schamberg parmi les « hémosidéroses cutanées ».

On peut rapprocher de la maladie de Schamberg le *purpura annulaire télangiectasique* de Majocchi, tout en différenciant nettement ces deux affections. Il s'agit là aussi de taches à extension centrifuge formées chacune de petits « grains » télangiectasiques. Mais, dans le purpura annulaire, ces grains sont beaucoup plus petits, n'apparaissant qu'à la loupe; l'évolution en est plus rapide et aboutit en général à la guérison. Histologiquement, les lésions sont identiques, mais les histiocytes sont moins nombreux.

**

Cet aperçu rapide sur les angio-réticuloses permet d'en établir une conception d'ensemble. Deux points sont à souligner :

1° Les *angio-réticuloses* sont caractérisées par une hyperplasie à la fois endothéliale et réticulaire. L'un de ces deux processus est-il primitif ? D'après ce que nous avons vu, *il semble que dans l'angio-réticulose de Favre et la maladie de Kaposi, la réticulose soit primitive et devienne angioplastique. Au contraire, dans la maladie de Schamberg, les lésions périthéliales paraissent secondaires à l'hyperplasie endothéliale* (peut-être apparaissent-elles à cause des dépôts pigmentaires ?). Cette dernière ne serait donc qu'une « angiose » avec réticulose secondaire alors que les deux premières sont de vraies angio-réticuloses.

2° Selon l'importance plus ou moins grande de l'un des deux processus prolifératifs, les *angio-réticuloses se rapprochent plus ou moins des angioses pures* (type maladie de Rendu-Osler) et *des réticuloses pures atteignant principalement les périthéliums* (type réticuloses nodulaires).

BIBLIOGRAPHIE

- BECKER et THACHTER. — Voir 282.
 BERTACCINI. — Voir 283.
 383. CAILLIAU. — A propos des capillarites en dermatologie. *Bull. Soc. Derm. Syph.* 1668, 1937.
 384. DANIC (P.). — Botryomycomes. Angiomes. Granulomes. Etude comparative de certaines formations angioplastiques acquises de nature irritative. *Thèse Lyon* 1938.
 385. DISS (M.-A.). — Les hémosidéroses cutanées. *Thèse Strasbourg* 1929.
 386. DÖRFFEL (J.). — Histogenesis of multiple idiopathic hemorrhagic sarcoma of Kaposi. *Arch. of dermat. and Syph.* 26, 608-634, 1932.
 387. DUPONT (A.). — Note sur la maladie de Kaposi. *Bull. Ass. Fr. étude cancer.* 23, 487-505, 1934.
 388. FAVRE. — L'angioréticulose ulcéreuse de la peau et des muqueuses. *J. méd. Lyon*, 20, 319, 1939.
 389. FLARER. — *Soc. Méd. ch. di Catania, Sedrita dermatol.* 6 février 1936.
 390. GOUGEROT. — Capillarites cutanéomuqueuses. *La Médecine*, 20, 1939.

391. GOUGEROT, BURNIER et ELIASCHEFF. — Maladie de Kaposi uniquement palmaire. *Bull. Soc. dermat Syph.* 387, 1938.
392. GREPPI (E.) et BETTONI (I.). — Splenomegalia emolitica ed angioendothelioma cutaneo tipo Kaposi en associazione di agranulocitosi e sepsi orale. Sindrome complessa di REosi iperplastico-neoplastica. *Arch. Ist. Bioch. Ital.* 4, 403-451, 1932.
393. NOËL et PIGEAUD. — Lésions de sclérose polyviscérale chez les nouveau-nés. *Gynécologie et obstétrique*, 38, 1938.
394. PAUTRIER et DISS. — Kaposi's idiopathic sarcoma is not a genuine sarcoma, but a neuro-vascular dysgenesis. *Brit. J. of Derm.* 1929.
395. PUHR (I.). — Beitrag zur Kenntnis der Hautsarkoide. *Dermat. Woch.* 91, 1815-1820, 1930.
396. — , Ueber das idiopathische multiple Pigmentsarkome der Haut (Kaposi). *Arch. f. dermat. und Syph.* 164, 167-180, 1931.
397. RADAELI. — Malattie Cutanei. Vallardi 1934.
398. SÉZARY, BOLGERT et HOREAU. — Forme éléphantiasique de la maladie de Kaposi. *Soc. Fr. Dermat. Syph.* 8 mai 1941.
399. TOURAINE. — Les capillarites en dermatologie. *Bull. Soc. Fr. dermat. syph.* 838, 1937.
400. TOURAINE et AUDRY. — Maladie de Schamberg. *Bull. Soc. Fr. dermat. syph.* 838, 1937.
401. TOURAINE, GOLÉ et BOUR. — Maladie de Schamberg. *Bull. Soc. Fr. dermat. syph.* 838, 1937.

CHAPITRE IV

LES RETICULOSES HISTIOMONOCYTAIRES

a) Formes pures

- I. *Historique. Le concept de réticulose histiomonocytaire :
La réticulose aleucémique. Les réticuloses leucémiques.
Les leucémies à monocytes.*
- II. *Les localisations fondamentales :
Localisation hépato-splénique. Localisation ganglion-
naire. Localisation osseuse.*
- III. *Les localisations secondaires :
Localisation cutanée. Localisation pulmonaire. Locali-
sation digestive. Localisation glandulaire. Localisation
nerveuse.*
- IV. *Etude hématologique :
Chiffres absolus des taux globulaires. Formule leuco-
cytaire. Monocytes. Eléments atypiques d'origine réti-
culo-histiocytaire. Ponctions d'organes.*
- V. *Signes généraux. Modes évolutifs.*
- VI. *Etude histologique :
Hyperplasie. Hypertrophie. Formes aberrantes.*
- VII. *Synthèse générale.*

Les réticuloses histiomonocytaires « centrent » toute la pathologie du mésenchyme actif. Les affections précédemment envisagées, de même que la plupart de celles qui suivront, n'ont été rattachées à cette pathologie que bien après leur individualisation. Les travaux modernes n'ont fait que leur donner une place nosologique nouvelle. Au contraire, la description des réticuloses histiomonocytaires est récente, et d'emblée leur place a été reconnue.

Etant obligé, dans ce travail de synthèse, à ne consacrer que quelques pages à chacun des autres types de réticulose, maladies qui ont déjà été étudiées ailleurs, j'insisterai au contraire beaucoup plus sur les réticuloses histiomonocytaires, qui sont moins bien connues.

Ces affections sont caractérisées par une prolifération excessive et désordonnée des cellules réticulaires ou des histiocytes, c'est-à-dire des éléments les plus indifférenciés du mésenchyme actif. Les histiocytes peuvent rester sur place ou passer dans le sang en se transformant en leurs équivalents sanguins, les monocytes.

Dans toutes les réticuloses histiomonocytaires il existe une « prolifération de base » qui porte sur des éléments réticulo-histiocytaires normaux ou atypiques, évoluant le plus souvent vers des formes giganto-cellulaires : le noyau bourgeonne et se multiplie, la taille augmente dans des proportions parfois considérables. En définitive, tous les types de cellules géantes sont réalisés : cellule type Sternberg, cellules d'aspect mégacaryocytaire, cellule type Langhans, plasmodés géants multinucléés. Tous ces éléments apparaissent en plus ou moins grand nombre au milieu d'un tissu formé de simples histiocytes, et contribuent ainsi à lui donner un certain polymorphisme.

La prolifération de base qui vient d'être décrite peut rester isolée ou s'accompagner d'autres proliférations. Nous étudierons ici le premier cas, celui des *réticuloses histiomonocytaires pures*. Le second, celui des *réticuloses histiomonocytaires associées* fera l'objet du chapitre suivant.

Quand on étudie ces affections on est immédiatement frappé par un caractère prédominant : la ressemblance de leur allure clinique avec celle des leucémies, aiguës ou chroniques. Mêmes manifestations générales, mêmes atteintes des organes hémopoïétiques, même évolution inexorablement fatale, tous ces traits font porter le diagnostic de leucémie. Il est même des cas où existe l'image sanguine leucémique, mais elle est loin d'être constante. Ainsi, les cas de réticulose histiomonocytaire sont le plus souvent

étiquetés leucémies, ou cryptoleucémies atypiques, ce qui augmente encore leur rareté déjà réelle. Une connaissance plus précise des faits, la pratique systématique des ponctions d'organes, et surtout leur interprétation correcte, contribueront peut-être à rendre plus fréquent le diagnostic de réticulose histiomonocytaire. Ce diagnostic peut et doit se faire dans tous les cas, il ne doit plus être porté « post-mortem ».

Un fait qui doit être mis immédiatement en évidence est leur fréquence actuelle : en un an j'ai pu en observer cinq cas dans la région de Montpellier, alors qu'auparavant aucun n'avait été décrit. Cela ne vient pas, comme on pourrait le croire, d'une connaissance plus exacte des faits : j'ai pu passer en revue les biopsies ganglionnaires qui ont été faites au laboratoire d'Anatomie pathologique et qu'a aimablement mises à ma disposition le Docteur Guibert, sans trouver aucun aspect justifiant l'opinion de réticuloses histiomonocytaires passées inaperçues ou faussement interprétées.

Il s'agit donc là d'un état pathologique nouveau dont nous constatons l'entrée en scène dans notre région.

• 1. HISTORIQUE

LE CONCEPT DE RETICULOSE HISTIOMONOCYTAIRE

C'est en 1903 que Borrisowa décrivit trois cas de « syndrome de Banti » caractérisés par une hépatosplénomégalie, une anémie marquée, une évolution rapidement fatale, chez des malades de 52 ans, 42 ans et 19 mois. L'autopsie lui montra la présence dans la rate, le foie et la moelle osseuse de grandes cellules arrondies dont certaines devenant géantes, prenaient l'aspect de mégacaryocytes. On peut voir là la première description de la réticulose histiomonocytaire, quoique l'individualité n'en ait pas été nettement établie.

Les choses en restèrent là. Vinrent les publications d'Aschoff qui attirèrent l'attention sur le système réticulo-endothélial, et, en 1921, Barnewitz à propos d'un cas de « leucémie atypique », parle le premier de « réticulo-endothéliose ». En 1922, Goldschmid et Isaac publient un cas d' « hyperplasie endothéliale comme maladie systématisée » ou d' « endothéliose ». En 1924 furent publiées presque simultanément les deux observations de Schultz, Wermbter et Puhl et de Letterer, la première sous le nom d' « hyperplasie du système réticulo-endothélial », la seconde sous celui de « réticulose aleucémique ». Puis, en 1926, les cas de Aki-ba (« hyperplasie réticulo-endothéliale ») et de Krahn (réticulo-endothéliose) attirèrent l'attention.

L'impulsion étant donnée, les cas se multiplièrent : en 1927 parurent ceux de Sachs et Wohlwill, en 1928 ceux de Tschistowitsch et Bykowa, d'Ugriumow et de Hittmair. A partir de 1930, ils deviennent de plus en plus nombreux et les tentatives de classification se précisent. Aux auteurs russes ou allemands se joignent des Scandinaves (Norden-son 1933), des Italiens (Sannicandro 1934), des Américains (Foot et Olcott 1934), des Roumains (Lupu et Brauner 1935) (1).

Le premier cas étudié à fond par des auteurs français mais publié à l'étranger, est celui de Roussy et Oberling (1934). Si l'on ne tient pas compte des cas douteux de Poul-jol (1927), étiqueté comme « tumeur primitive d'origine réticulo-endothéliale », de Bonnard (1929), des publications incomplètes de Henschen (1931), de Craciun et Caffé (1933), il faut arriver en 1941 pour connaître un cas français étudié en détail sous le nom de réticulose, celui de Cathala et Boulenger. Leur publication, ainsi que la thèse de Boulenger (sur le même cas), semble émouvoir enfin l'opinion en France. D'autres observations se succèdent rapidement en 1941 dans la *Presse Médicale*, celle de Sézary et celle de Marie, Normand, Mallet et Salet.

(1) Certains auteurs américains nomment cette affection « maladie de Letterer-Siwe ».

Il faut cependant indiquer que de nombreux cas de réticulose histiomonocytaire ont été publiés sous d'autres noms (Nienhuis 1926, Bonne et Lodder 1929, Reinstorff, Abrikossoff 1930). Plus particulièrement, en France, l'on peut citer les cas de Debenedetti et Florentin (1931), de Hugonot et Sohier (1934), de Sarrouy, Lafforgue et Amoros (1939), de Fiessinger, Albeaux-Fernet et Laur (1939), de Varadi (1939), d'Emile-Weill, Perlès et Fourest (1939).

En fin de compte, depuis l'observation initiale de Borrisowa jusqu'à nos jours, une centaine de cas ont été publiés (1).

**

Ainsi s'est établie la notion de réticulose, ou de réticulo-endothéliose, aleucémique ou pure, selon le terme d'Oberling et Guérin. Parallèlement apparaissait celle de *réticulose* (ou de réticulo-endothéliose) *leucémique* (Ewald 1923, Barantchik 1928) qui mit bientôt de la confusion dans les esprits.

Sous ce terme, on désigna, et on désigne encore parfois, les réticuloses histiomonocytaires s'accompagnant du passage dans le sang de cellules anormales. Celles-ci appartiennent à des catégories très diverses : monocytes, érythroblastes, myélocytes, cellules lymphocytaires. Elles peuvent provoquer ou non une hyperleucocytose.

C'est Ungar (1933) qui tenta le premier un essai de classification de ces formes, classification reprise ensuite par Oberling et Guérin (1934). Il distingue parmi les réticuloses leucémiques ou subleucémiques des cas sans participation des potentialités hémopoïétiques réticulo-histiocytaires, et des cas avec participation de ces potentialités. Les premiers sont des réticuloses avec monocytose ou des leu-

(1) Dans un article récent (*La Semaine des Hôpitaux de Paris*, janvier 1942), Marchal et Rouault se croient autorisés à confondre dans une même description les formes aiguës de la maladie de Hodgkin et certains cas de « réticulose histiocyttaire », notamment celui de Cathala et Boulenger. Nous ne les suivrons pas dans cette voie. Nous serions même tenté, au contraire, de ranger dans la réticulose histiomonocytaire quelques observations décrites comme maladies de Hodgkin aiguës, leucopéniques ou atypiques.

cémies à monocytes. Les seconds se classent en trois groupes selon que la participation est du type embryonnaire, du type myéloïde ou du type lymphoïde.

En réalité, comme le montre l'étude de tous les cas connus, on doit rapprocher des formes dites aleucémiques les formes avec monocytose, sous le vocable de « réticuloses histiomonocytaires pures ». L'on doit au contraire différencier nettement les réticuloses avec réaction myéloïde ou lymphoïde, et les grouper sous le terme de « réticuloses histiomonocytaires associées » (voir chapitre V).

★★

Cependant Reschad et Schilling (1913), puis Schilling (1926), avaient déjà décrit une nouvelle forme de leucémie, la *leucémie à monocytes*, caractérisée hématologiquement par une forte leucocytose avec augmentation énorme du nombre des monocytes. Cette description fut confirmée et approfondie par Merklen et Wolf (1928).

Partisan de l'origine myéloblastique du monocyte, Naegeli dans son traité des maladies du sang, s'éleva contre l'opinion de ces auteurs : pour lui, en effet, la soi-disant leucémie à monocytes ne serait qu'une variété des leucémies myéloblastiques aiguës, la leucémie à paramyéloblastes.

Un point de vue éclectique est cependant nécessaire ; il est incontestable que certains myéloblastes, que l'on peut nommer avec Naegeli paramyéloblastes, peuvent parfois être confondus avec des monocytes. Mais la différence existe et la conception de Naegeli, si elle peut expliquer les leucémies à monocytes, ne peut rendre compte des petites poussées monocytaires qui apparaissent au cours des réticuloses aleucémiques, où la série myéloïde est absolument normale (on ne peut invoquer ici un hiatus). L'opinion la plus sage est donc celle de Montgomery et Watkins (1937) qui distinguent une « fausse leucémie à monocytes » ou « leucémie type Naegeli » à paramyéloblastes, et une « vraie leucémie à monocytes » ou « leucémie type Schilling » d'origine réticulo-histiocytaire.

L'existence des leucémies à monocytes une fois admise, certains auteurs (Bock et Wiede 1930, Ungar 1933) assimilèrent ces affections aux « réticuloses leucémiques » s'accompagnant de monocytose. Le dernier pas était fait pour unifier le groupe des réticuloses histiomonocytaires.

Dans l'exposé qui va suivre, je considérerai donc les réticuloses histiomonocytaires comme pouvant s'accompagner du passage de monocytes dans le sang en plus ou moins grand nombre. Les formes avec monocytose intense sont les « leucémies à monocytes ». Les autres se rangeraient soit dans les « réticuloses leucémiques monocytaires », soit dans les « réticuloses aleucémiques ». Certaines formes même, très démonstratives, se présentent parfois comme aleucémiques, même « aleuciques » à un moment et, quelque temps après, comme leucémiques au plus haut degré (cas de Barantchik par exemple).

2. LES LOCALISATIONS FONDAMENTALES

Dans leur publication de 1934, Giffin et Watkins distinguent avec pertinence, parmi les « réticuloses leucémiques ou aleucémiques » trois formes fondamentales selon la prédominance de l'atteinte hépato-splénique, ganglionnaire, ou médullaire. Ces formes s'extériorisent cliniquement par des syndromes bien différents : anémie splénique dans le premier cas, polyadénopathie d'allure hodgkinienne dans le second, maladie osseuse kystique dans le troisième.

Je reprendrai ici cette classification, mais en notant simplement qu'il faut établir une distinction entre la « localisation » à un organe, et la « forme clinique » correspondante.

En effet, dans presque tous les cas de réticulose histiomonocytaire, on peut mettre en évidence des *lésions histologiques* de la rate, du foie ou de certains ganglions. Les lésions médullaires sont plus rares (environ la moitié des cas).

Au contraire, la *participation clinique* de la rate, du foie.

et des ganglions est moins fréquente. Il est des observations où elle manque totalement, mais elle est cependant presque de règle. A l'opposé, l'atteinte clinique ostéo-médullaire est assez rare.

Mis à part ces deux cas de participation histologique ou clinique, ce seront surtout les formes hépatospléniques, ganglionnaires ou ostéo-médullaires qui nous retiendront.

★★

La *forme hépatosplénique* est la plus fréquente (environ 40 % des cas). Elle peut rester pure ou s'associer à d'autres manifestations (peau, poumons), tout en constituant la note dominante du tableau clinique.

La rate est volumineuse, d'aspect variable, tantôt énorme, tantôt de dimensions modérées, le plus souvent ferme, lisse, et se contractant assez bien sous l'influence de l'adrénaline. L'apparition de cette splénomégalie est progressive, marquant parfois des temps d'arrêt ou des régressions. Elle provoque dans certains cas des douleurs, des tiraillements dans l'hypocondre gauche, pour lesquels le malade vient parfois consulter.

Le volume du foie est lui aussi augmenté, mais modérément. L'hépatomégalie passe en général au second plan. L'organe est ferme, lisse et homogène. Il n'existe pas, sauf à la période terminale, de signes d'insuffisance hépatique. Ce n'est que dans de rares observations que l'on a signalé un ictère (Uher, Loesch, Hörhold). Une ascite, de moyenne abondance, est parfois notée.

C'est évidemment cette forme qui rappelle le plus, dans ses aspects aigus, la leucémie aiguë, dans ses aspects chroniques la leucémie myéloïde.

Les lésions anatomiques correspondantes consistent en une infiltration diffuse de la rate (pulpe blanche et pulpe rouge) et du foie (cellules de Kupffer, espaces portes) par le tissu de prolifération. Celui-ci sera étudié au paragraphe 6.

Grâce à la bienveillance du Professeur Janbon et à l'obli-

geance du docteur Sarrau, j'ai pu étudier un bel exemple de cette forme. En voici l'observation résumée :

OBSERVATION I

A... Jean, âgé de 16 ans, a présenté en 1939 une adénopathie latéro-cervicale droite qui s'est développée progressivement pour atteindre, en août 1940, le volume d'un œuf. Une radiographie pulmonaire pratiquée à cette époque a montré l'existence d'une adénopathie hilare droite. A partir du mois de juin 1940, des accès fébriles intermittents seraient survenus environ chaque semaine et durant 24 heures. Depuis le début d'avril 1941, le malade se sent faible, sans entrain et sans appétit. Une formule sanguine, pratiquée à ce moment, montre déjà une forte baisse des globules blancs (2.600). Le 23 avril apparaît une fièvre importante à grandes oscillations.

Le malade est hospitalisé le 6 mai à la Clinique Pasteur (professeur Janbon). Il paraît à ce moment en bon état général et présente dans la région latéro-cervicale droite une volumineuse adénopathie et quelques petits ganglions dans la région latéro-cervicale gauche. Il n'existe pas d'autres adénopathies. La rate est perceptible sur trois travers de doigt et le foie déborde de deux travers de doigt.

Divers examens complémentaires ont été pratiqués :

Radiographie pulmonaire : présence d'adénopathies médiastinales.

Cuti-réaction à la tuberculine négative à deux reprises.

Recherche du Bacille de Koch dans le liquide gastrique négative.

Formol-leucogel-réaction et test à l'eau distillée négatifs.

Formule sanguine (voir le tableau VII).

Myélogramme : Hémohistioblastes, 0,75. Hémocytoplastes, 0,50. Proérythroblastes, 2,75. Erythroblastes, 30. Leucoblastes, 0,25. Promyélocytes, 2,25. Myélocytes neutrophiles, 16,25, éosinophiles, 3. Métamyélocytes, 14,50. Polynucléaires neutrophiles, 17,25, éosinophiles, 2. Lymphocytes, 8,25. Monocytes, 0,25. Plasmocytes, 0,50. Cellules épithélioïdes, 1. Moelle très riche, absence de parasites.

Biopsie d'un ganglion : aspect général de ganglion sclérosé, mais l'hyperplasie fibrocytaire est remplacée par une hyperplasie intense des cellules réticulaires avec hypergénèse des fibrilles grillagées. A noter en plus un certain degré d'éosinophilie et quelques foyers fibrinoïdes. Pas d'images spécifiques ni de lésions hodgkiniennes.

Pas de bacilles de Koch à l'examen direct.

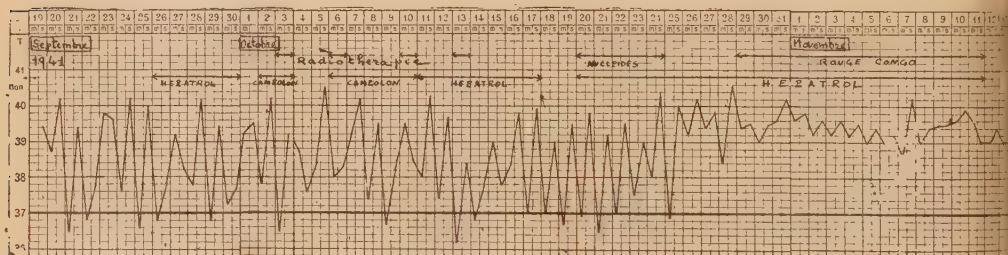
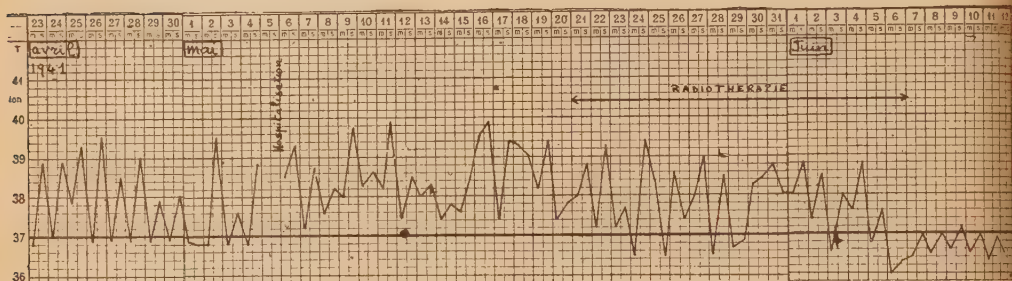
Un cobaye inoculé le 15 mai est mort le 27 juin, sans présenter de lésions tuberculeuses (1).

(1) Nous n'avons malheureusement pas pu étudier cet animal de façon approfondie.

Le test de Gordon a été négatif.

Un traitement radiothérapique est institué (12 séances en tout, du 21 mai au 6 juin). Dès les premières séances les adénopathies diminuent de façon notable, pour disparaître complètement à la fin du traitement. La température revient peu à peu à la normale et le malade sort du service en bon état.

Cette amélioration persiste jusqu'à la fin du mois d'août 1941. A ce moment, les accès fébriles reparaissent et se répètent jusqu'à deux fois dans la journée. Il existe en outre des douleurs épigastriques. Le malade est hospitalisé à nouveau le 19 septembre.



A ce moment l'état général a décliné. Le sujet est pâle, ses muqueuses sont décolorées. Il ne présente que de petits ganglions sus-claviculaires, mais une rate débordant nettement les fausses côtes, mesurant 19 cms dans son grand axe et un foie débordant lui aussi de deux travers de doigt environ, et douloureux à la palpation. La température présente de grandes oscillations, 37° le matin et 40° le soir.

Examens complémentaires pratiqués à cette époque :

Cuti-réaction à la tuberculine négative à deux reprises.

Formule sanguine (voir le tableau VII) : leucopénie très marquée avec monocytose (fig. 21).

Résistance globulaire normale : début de l'hémolyse à 3,5 pour 1.000, hémolyse totale à 2 pour 1.000.

Myélogramme : hémohistioblastes 1, hémocytoblastes 3,25. Proérythroblastes 1. Erythroblastes 29. Leucoblastes 0,75. Promyélo-

cytes 1,25; myélocytes neutrophiles, 18; éosinophiles, 3; métamyélocytes, 10,75; polynucléaires neutrophiles, 24; éosinophiles, 0,50; lymphocytes, 5; monocytes, 0,50; plasmocytes, 0,75; cellules endothélioïdes, 1.

Splénogramme (fig. 22): Polynucléaires neutrophiles, 37; lymphocytes, 15; histiocytes, 45,5 (dont 14 petits, 20 moyens, 10 grands, 1,5 macrophages). Erythroblastes, 1. Métamyélocytes, 0,5; myélocytes, 0,5. Monocytes, 0,5. Certains histiocytes présentent un noyau bourgeonnant caractéristique.

Epreuve à l'adrénaline: chasse retardée des plaquettes. Pas de chasse des hématies. Peu de modifications dans le pourcentage leucocytaire.

Epreuve au rouge congo: 1 h. après l'injection de 4,5 cc. à 1/100, rétention sanguine de 50 % (normale).

Dates	G.R.	G.B.	Plaquettes	Neut.	Eosino	Lympho-	Monocytes	Observations
8 avril	4.250.000	2.600	»	68	2	29	1	<i>Première phase</i>
6 mai	4.440.000	3.300	105.000	71	1	18	10	
0 mai	4.100.000	2.500	»	68	2	24	6	
0 juin	3.800.000	3.300	»	48	8	44	0	} Radiothérapie
0 août	3.665.000	1.680	»	57	0,5	33	9,5	<i>Deuxième phase</i>
0 août	3.100.000	1.700	»	68	0	28	4	
0 sept.	3.400.000	1.400	26.000	68	0	3	28	Un métamyélocyte.
4 oct.	2.960.000	1.400	42.000	78	0	19	3	
6 oct.	2.800.000	1.300	32.000	86	0	12	2	
8 oct.	2.920.000	1.200	44.000	76	0	19	5	} Radiothérapie.
3 oct.	2.840.000	1.300	29.000	69	0	15	16	
5 oct.	2.960.000	1.000	30.000	60	1	20	19	
8 oct.	3.020.000	800	34.000	72	0	23	5	1 hématie nucléée p. cent leucocytes.
3 oct.	2.700.000	1.250	39.000	66	0	15	19	
5 oct.	2.690.000	900	42.000	69	0	24	7	} Nucléides.
7 oct.	2.700.000	1.050	29.000	62	0	22	16	
0 oct.	2.490.000	900	22.000	69	0	21	10	
3 nov.	2.300.000	800	»	70	0	26	4	
6 nov.	2.080.000	700	16.000	39	0	26	35	
8 nov.	1.930.000	700	32.000	31	0	28	21	} Rouge Congo.
1 nov.	1.920.000	600	14.000	61	0	19	20	
3 nov.	1.800.000	800	18.000	58	0	28	14	
7 nov.	1.770.000	600	23.000	64	0	32	4	
9 nov.	1.700.000	600	16.000	68	0	30	2	
2 nov.	1.480.000	600	11.000	62	0	38	0	

TABLEAU VII

L'hémogramme dans le cas n° I

En définitive, deux éléments sont à retenir :
la monocytose sanguine avec leucopénie,
l'histiocytose splénique.

Du 3 au 13 octobre, un traitement radiothérapique est institué avec irradiation splénique : 4 séances en tout. Les accès fébriles ne sont pas modifiés, mais la rate diminue nettement de volume, au point de n'être plus palpable, mais simplement percutable. Le foie reste toujours volumineux. L'anémie et la leucopénie s'accroissent.

Mais rapidement la rate grossit à nouveau. Elle atteindra bientôt son volume initial.

Un traitement par les nucléides est mis en œuvre, mais sans modifier nettement la leucopénie.

On essaye alors des injections intraveineuses de rouge congo en vue de tenter un blocage des éléments réticulo-histiocytaires. D'abord 2 cc. à 1/100, puis 5, puis 10. Les injections sont parfaitement tolérées, mais la température reste toujours élevée tout en prenant un aspect en plateau, l'hépatosplénomégalie n'est pas modifiée. La déglobulisation s'accroît.

Quelques incidents épisodiques apparaissent : vers la fin octobre le sujet signale une douleur dans la colonne vertébrale, localisée exactement sur l'apophyse épineuse de D 7, mais sans image radiologique anormale. Au début de novembre apparaissent des douleurs gastriques, survenant régulièrement chaque après-midi, vers 15 heures.

L'état s'aggrave rapidement durant le mois de novembre. Le taux des globules rouges passe à 1.700.000, celui des globules blancs à 600. Des œdèmes apparaissent.

Le 22 novembre, le sujet se plaint de violents maux de dents à droite. Il existe sur la gencive en regard de la première molaire supérieure, une fongosité rougeâtre, saignant facilement, peu douloureuse à la pression. Après examen, le Dr Ferrier, stomatologiste des hôpitaux, déclare qu'il ne s'agit pas d'un abcès dentaire, mais d'une lésion gingivale propre à la maladie.

Le 24 novembre, le sujet quitte le service en très mauvais état. Il mourra d'ailleurs chez lui le lendemain.

Malgré l'absence regrettable d'examen histologique, les caractères cliniques et hématologiques de cette observation suffisent à justifier un diagnostic de « *réticulose histiomonocytaire subaiguë à forme hépatosplénique* ».

Quelques points particuliers sont à souligner :

— l'existence d'une première phase à prédominance ganglionnaire,

— la régression rapide des adénopathies sous l'influence de la radiothérapie, et l'amélioration qui s'est maintenue

quelques mois, alors que le deuxième traitement radiothérapique s'est avéré sans effets,

— la formule sanguine avec anémie progressive, leucopénie progressive, et poussées épisodiques de monocytose,

— enfin la probabilité de certaines autres localisations : ostéo-médullaire vertébrale (douleur en D 7), gastrique peut-être (syndrome douloureux d'allure ulcéreuse), enfin sûrement gingivale (tumeur à allure d'épulis).

**

La *localisation ganglionnaire* est aussi très fréquente (environ 40 % des cas). Elle peut être soit associée à l'atteinte hépato-splénique, soit isolée. Dans le dernier cas, son intérêt augmente du fait de sa confusion possible, cliniquement et histologiquement, avec la maladie de Hodgkin. Il s'agit donc là des *formes pseudo-hodgkiniennes* de la réticulose histiomonocytaire. Il est probable qu'un grand nombre de ces cas a été rangé parmi les formes atypiques du Hodgkin (formes leucopéniques en particulier).

L'atteinte des ganglions, qui se traduit par des adénopathies, peut être superficielle ou profonde, généralisée ou localisée.

Les formes superficielles, les plus fréquentes, les mieux connues cliniquement réalisent des adénopathies en tous points superposables à celles du Hodgkin : ganglions énormes, indolores, bien séparés les uns des autres ou réunis dans une masse scléro-lipomateuse, apparaissant au cou, aux aisselles et aux aînes. La rate peut être légèrement augmentée de volume, percutable, tout comme dans la maladie de Hodgkin. Il existe parfois du prurit et même une certaine éosinophilie, mais ces signes sont très inconstants. L'ensemble est donc tout à fait pseudo-hodgkinien, surtout dans les formes subaiguës ou chroniques avec poussées thermiques. Ces variétés ont été décrites surtout par Henschen (1931) et par Alchowsky et Funstein (1936).

Les adénopathies profondes sont localisées spécialement,

comme dans la maladie de Hodgkin, aux ganglions médiastinaux ou péritonéaux. Signalons comme cas un peu atypique, celui de Schabad et Wolkoff (1932) où il existait d'énormes adénopathies du petit bassin englobant utérus et annexes.

Dans les 5 cas rapportés ici il existait au moins à une certaine période une atteinte ganglionnaire. En particulier le 5° (forme nerveuse) réalisait un aspect pseudo-hodgkien typique.

A titre d'exemple je peux citer deux observations où la localisation ganglionnaire prédominait nettement.

OBSERVATION N° 2

(due à l'obligeance du Docteur Chaptal, son étude détaillée sera incessamment communiquée à la Société d'Hématologie)

L... A.-M., âgée de 20 ans, a présenté une adénopathie sous-angulo-maxillaire gauche, isolée, sans trouble de l'état général, sans fièvre, volumineuse, d'apparition progressive à partir de la fin décembre 1939. En septembre 1940, trois séances de radiothérapie font rapidement disparaître cette lésion. La malade se juge définitivement guérie.

Cette rémission persiste jusqu'en mai 1941. A ce moment apparaît une fièvre, d'abord peu élevée, accompagnée d'adénopathies cervicales bilatérales et axillaires droites. Un examen radiologique (Prof. Lamarque) met en évidence de volumineuses adénopathies médiastinales. Une cuti-réaction est négative, un myélogramme donne les résultats suivants : hémocytoblastes 0,25, proérythroblastés 1, érythroblastés 3,75, leucoblastes 0,75, promyélocytes 1, myélocytes neutrophiles 13,50, éosinophiles 0,50, métamyélocytes neutrophiles 21, polynucléaires neutrophiles 36, éosinophiles 1, lymphocytes 21,25. Une biopsie est pratiquée qui met en évidence une hyperplasie réticulo-histiocytaire nette avec nombreuses mitoses et plasmocytose (fig. 25, n°s 1, 2 et 3). Comme lors de la première poussée, 18 séances de radiothérapie font tout rentrer dans l'ordre (fin juin 1941).

Cette deuxième rémission dure jusqu'en août 1941. Le 10 août apparaît une onde fébrile (jusqu'à 39°) qui durera jusqu'au 21 août. Une autre onde identique se place du 3 au 10 septembre. A partir du 23 septembre jusqu'à la fin, la fièvre persistera d'abord irrégulière (23 septembre-10 octobre), puis hectique (10 octobre-15 décembre) puis plus régulière (15 décembre-31 décembre). A ce moment il n'existe plus d'adénopathies, mais une splénomégalie (2 travers de doigt) et une hépatomégalie (3 travers de doigt), avec

parfois quelques manifestations digestives (vomissements et douleurs gastriques). L'anémie progresse peu à peu ainsi que l'indique le tableau suivant :

Dates	G. R.	G. B.	Neutro	Eosino	Lympho	Mono.	
9 février 1940	3.260.000	4.800	62	2	23	12	
2 mai 1941	3.760.000	11.500	77	3	14	6	
21 mai 1941	3.552.000	10.600	84	0	16	0	
26 juin 1941	4.400.000	12.800	58	6	32	4	
3 oct. 1941	3.072.000	6.000	77	1	16	6	
7 nov. 1941	2.288.000	5.800	82	1	8	5	4 myélocytes.
8 déc. 1941	2.520.000	10.200	84	0	4	9	3 plasmocytes.
30 déc. 1941	1.200.000	11.200	82	2	15	0	1 myélocyte. 4 érythroblastes.

Vers la fin existent dans le sang quelques myélocytes, plasmocytes et monocytes atypiques à noyau bourgeonnant (fig. 23).

Malgré un traitement continu par l'hémostylor, l'hépatrol et de multiples transfusions sanguines, la malade meurt le 31 décembre.

Cette observation est donc caractérisée par la présence de trois poussées :

— la première, ganglionnaire et localisée, sans fièvre, ayant duré 10 mois, enrayée par trois séances de rayons X (750 r.),

— la seconde, ganglionnaire et plus étendue, avec fièvre, ayant duré 1 mois, enrayée par 18 séances de rayons X,

— la troisième, hépato-splénique avec température hectique, ayant duré 4 mois, et d'issue fatale.

Ces trois poussées étaient séparées par deux périodes de rémissions, de durées respectives 6 mois et 1 mois 1/2.

OBSERVATION N° 3

(Malade du service du Professeur Rimbaud)

D. H., 66 ans, entré à l'hôpital le 8 janvier 1942, pour adénopathie cervicale. Cette adénopathie est constituée par de petits ganglions, durs, mobiles, séparés, siégeant dans les régions pré-auriculaire, sous-maxillaire et cervicale supérieure. Cette tuméfaction est apparue depuis 3 mois. Elle ne donne lieu à aucune gêne.

A signaler que ce malade aurait présenté il y a 2 ans une petite ulcération de la paupière inférieure droite, et, il y a 6 mois, une petite tumeur de la joue droite (dimension d'un noyau de cerise) détruite par électrocoagulation (localisation cutanée du processus ?).

L'examen ne décèle rien d'autre, si ce n'est la présence de multiples naevi pigmentaires sur le thorax.

Hémogramme : G.R. 4.350.000, G.B. 4.200. Hb 90 %. Neutrophiles 71. Eosinophiles 5. Basophiles 2. Monocytes 5. Lymphocytes 10. Métamyélocytes 3. Cellules de Rieder (?) 4.

La biopsie pratiquée montra une forte hyperplasie strictement réticulaire (fig. 27 et 28) avec par endroits, ébauches de cellules géantes.

Un traitement radiothérapique fit disparaître presque complètement ces adénopathies.

★★

Enfin la *localisation médullaire avec lésions osseuses apparentes* est plus rare (10 à 15 % des cas). Les altérations osseuses, décalcification en général, se présentent sous des aspects très différents, dont le plus fréquent est l'ostéite kystique.

Dans le cas, unique jusqu'à présent, de Wassiljef (1929) il existait non pas une décalcification, mais une condensation osseuse, une *ostéosclérose*.

Il peut exister parfois une *décalcification diffuse* (Nordenson 1933) ou *localisée* (cas de Foot et Olcott 1934, avec cyphose, réalisant l'aspect d'un mal de Pott). Dans d'autres cas l'élargissement de la cavité médullaire entraîne un *épaississement* de l'os atteint (Leszler 1938). Mais ces lésions n'ont été signalées que dans des cas isolés.

Au contraire, l'*ostéite kystique* existe dans toute une série d'observations. Elle s'accompagne parfois de douleurs osseuse diffuses et, dans quelques cas (van Creveld et Ter Poorten 1935), de pseudo-paralysie des membres atteints. Dans l'observation de Guizetti (1931), il n'existe qu'un seul kyste, situé à l'extrémité supérieure d'un humérus. Mais en général les kystes sont multiples, comme dans les cas de Goldzieher et Hornick (1931), de Wayson et Weidmann (1936) et de Cremer (1937). Dans le second, les kystes ne siègent qu'aux extrémités (orteils, mains, poignets).

Enfin, dans trois observations particulièrement caractéristiques, celles de Schultz, Wermbter et Puhl (1924), de van Creveld et Ter Poorten (1935), et de Lagrange (1941), le processus kystique atteint aussi les os du crâne, comme

dans la maladie de Hand-Schüller-Christian, et réalise un « crâne géographique ». Dans le premier cas (kystes dans les os du front et de la face, dans deux côtes), cet aspect n'est pas très net. Dans le troisième au contraire, mais surtout à la fin de l'évolution du second, les cavités kystiques s'étendent à tous les os du crâne.

Voici d'ailleurs, à titre d'exemple, l'observation de van Creveld et Ter Poorten :

Une fillette de 4 mois 1/2 est admise à la section infantile de la clinique propédeutique d'Amsterdam le 3 mai 1934. Les parents et ses 9 frères ou sœurs sont normaux. A partir de la quatrième semaine : otorrhée droite. L'enfant est hospitalisée pour hémiparésie droite : l'atteinte du bras remonte à dix jours, celle de la jambe à six jours. Pas de fièvre, pas de vomissements. Une radiographie du bras droit révèle un kyste à la partie supérieure de l'humérus. Crâne un peu bosselé; juste au dessus de la proéminence latérale gauche, on sent une petite aire molle à bords épaissis. Face bouffie. Pas d'exophtalmie. Pâleur des muqueuses. Quelques petits ganglions cervicaux. Le bras et la jambe droits ne sont pas aussi mobiles qu'à gauche. Pas de douleur. Réflexes normaux. Au bas du dos : nodules durs sous-cutanés. Nodules derrière les oreilles. Râles de bronchite. Hépatomégalie et splénomégalie. L'otorrhée persiste.

Examens pratiqués : B. W. négatif; cuti négative. Urines normales. Calcémie, phosphatémie, azotémie normales. Cholestérolémie 2,27. Examens hématologiques :

	29 avril	4 mai	15 mai	27 juin
Hématies.	4.600.000	5.200.000	4.720.000	4.740.000
Leucocytes	10.200	10.600	11.100	8.200
Polynucléaires	49,5	51	40,5	31
Lymphocytes	36,3	32	43,5	58
Mononucléaires	4,5	8	7	3

Examens radiologiques : Kyste de l'extrémité supérieure de l'humérus droit, aires membraneuses au crâne, kyste de la troisième côte gauche. Plus tard : raréfaction kystique de la partie inférieure du fémur droit et du tibia gauche.

Poumons : condensations hilaires et quelques opacités bilatérales.

Selle turcique normale. Les aires membraneuses du crâne s'étendent et prennent un aspect géographique.

Ponction du nodule derrière l'oreille gauche : cellules géantes et épithélioïdes. Pas de bacilles de Koch. *Biopsie* d'un nodule dorsal : adiponécrose sous-cutanée des nouveau-nés.

Le 14 juin infiltrations broncho-pneumoniques bilatérales. Au poumon droit : petites cavités « en rayon de miel ».

Le 18 juin, mort subite par pneumothorax droit.

Autopsie. — Pneumothorax droit. La surface et la coupe des poumons sont semées de nodules gris jaunâtres opaques qui, lorsqu'ils atteignent plus d'un millimètre, présentent une cavité centrale. Ces cavités communiquent souvent avec une bronche. A la place du thymus se trouve une masse ferme de 5,5 cm. × 2,5 cm. × 3 cm. qui ne ressemble à la coupe ni au thymus, ni aux ganglions. Les ganglions sont tous gonflés et mous, indemnes de tuberculose. Rate pesant 45 gr. Foie : 320 gr. avec quelques nodules gris jaunâtre. Les kystes osseux sont comblés par une masse molle, fragile, gris jaunâtre.

Examen histologique. — *Thymus* : le tissu thymique est entièrement remplacé par des éléments de toutes tailles, du type histiocyttaire, contenant un ou plusieurs noyaux, pouvant devenir géants et prendre la structure mégacaryocytaire ou langhansienne. *Poumons* : les nodules pulmonaires ont la même structure que le tissu thymique. Les plus petits sont entourés d'une large infiltration lymphocytaire. La plupart des nodules émergent des parois vasculaires ou bronchiques. Cavités néoformées tapissées par un épithélium du type bronchique. *Ganglions lymphatiques* : même prolifération cellulaire au centre ou au bord des follicules, ou dans le sinus pariétal. *Rate* : prolifération cellulaire autour des parois vasculaires ou dans la pulpe rouge. *Foie* : même prolifération autour des canaux hilaires. *Moelle osseuse et kystes osseux* : mêmes lésions.

Cette observation est donc caractérisée par une *ostéite kystique généralisée*, et par des *lésions pulmonaires et thymiques* très accentuées. Les auteurs discutent le diagnostic avec les autres processus s'accompagnant d'ostéite kystique : ostéite fibrokystique de Recklinghausen, tumeur maligne métastatique, ostéite tuberculeuse kystique, myéломatoïse, xanthomatoïse généralisée à forme osseuse.

3. LES LOCALISATIONS SECONDAIRES

Tous les organes peuvent être lésés, mais cinq localisations sont particulièrement intéressantes : à la peau, aux poumons, au tube digestif, aux glandes, et au système nerveux.

Les LOCALISATIONS CUTANÉES sont d'un gros intérêt à cause de leur variété et des problèmes diagnostiques qu'elles posent. On les rencontre assez fréquemment mais il est rare qu'elles soient au premier plan du tableau clinique. Tous les degrés peuvent s'observer.

Il existe des *lésions cutanées latentes*, tout comme des lésions médullaires latentes qui ne font leur preuve que par la ponction médullaire. En ce qui concerne les lésions cutanées, le diagnostic peut se faire par l'épreuve de Kauffmann (phlyctène provoquée). Dans le cas qui sera rapporté à propos des localisations nerveuses cette épreuve a mis en évidence 20 histiocytes pour 100 éléments dans le liquide de bulle; il existait donc une histiocytose locale. Ces atteintes latentes se traduisent souvent, comme dans notre observation, par du *prurit*.

Les lésions cutanées, véritables, patentes, peuvent être diffuses (érythèmes, érythrodermie), ou circonscrites (à éléments plus ou moins nombreux).

Les *manifestations érythémateuses* sont de types divers. Dans le cas de Wayson et Weidmann (1936) elles faisaient penser à une dermatose prémycosique.

Plus caractérisées sont les *érythrodermies* avec peau astacoïde et desquamative. Montgomery et Watkins (1937) rapportent un cas de leucémie à monocytes où les lésions cutanées débutèrent par des taches nécrotiques ou purpuriques qui firent place à une érythrodermie. Le cas de Baccaredda (1939) est très particulier, caractérisé par l'association d'une érythrodermie et d'une mélanodermie, donnant à la peau une coloration noirâtre. On peut rapprocher de ces faits les cas de Sézary et Bouvrain (1938), de Sézary, Horowitz et Maschas (1938), où l'érythrodermie était précédée d'un prurit intense, et accompagnée du passage dans le sang de cellules monstrueuses.

Les *efflorescences cutanées* ont été signalées par quelques auteurs. Sachs et Wohlwill (1927, cas n° 2) parlent d'efflorescence roséolique, Ugriumow (1928) de taches rosées, Sannicandro (1934) de formations papuleuses généra-

lisées, de même que Sézary et Lévy-Coblentz (1940). Dans le cas récent de Marie, Normand, Mallet et Salet (1941), il s'agit de micro-papules, parfois recouvertes d'une croûte, très superficielles, localisées aux papilles dermiques, et prurigineuses (1).

Enfin une observation très spéciale est celle de Weissenbach (1934) où les manifestations cutanées sont du type urticaire pigmenté.

On peut rencontrer aussi des lésions plus profondes, plus importantes, des *nodules cutanés*, en nombre plus ou moins grand. Il en existe seulement un ou deux dans les cas de van Creveld et Ter Poorten (1930), de Fiessinger, Albeaux-Fernet et Laur (1939). Ils sont par contre beaucoup plus nombreux dans les cas de Klostermeyer (1934), de Loesch (1934), et de Goyle, Vasudevan et Krishnaswamy (1937).

Les lésions devenant plus volumineuses, il s'agit alors de *tumeurs*, ou de *taches étendues, qui peuvent s'ulcérer*. Le cas de Erber (1931) était caractérisé par l'apparition de nombreuses petites tumeurs cutanées recouvertes d'un épiderme rose. Dans les cas de Nienhuis (1926), de Bonne et Lodder (1929), de Walther et Strocka (1932), de Lynch (1936), de Sézary (1941), les lésions, plus ou moins ulcérées, rappelaient celles du mycosis ou des granulomatoses cutanées (2).

L'observation de Bonne et Lodder (fig. 18) est particulièrement intéressante de ce point de vue. Il s'agit d'un Javanais de 47 ans présentant une tumeur nasale ulcérée, ayant rongé en partie le nez, de nombreuses ulcérations digestives et des lésions pulmonaires, hépato-spléniques et surrénales.

Le cas de Sézary se rapporte à une femme de 66 ans, qui présentait depuis cinq ans quelques papules violacées sur les membres

(1) Ces lésions très superficielles, localisées aux papilles dermiques, ont été décrites dans le cas très intéressant de Wätjen (1935), qui sera rapporté plus loin (à propos des formes histologiques aberrantes).

(2) Tout récemment, Sézary et ses collaborateurs viennent de rapporter à la Société de dermatologie et syphiligraphie, deux cas de « réticulomatose cutanée » caractérisés par l'apparition de petites tumeurs dermiques, rosées, sans autres lésions. Il s'agit là vraisemblablement de réticuloses histiomonocytaires chroniques à localisation strictement cutanée (à rapprocher peut-être des manifestations initiales de la première observation de Sézary).

inférieurs. Vers la fin de l'évolution, apparut une éruption profuse de ces papules, ainsi qu'une grosse ulcération du creux poplité droit. Il existait en outre des localisations hépato-spléniques, ganglionnaires et surrénales.

Enfin, citons pour terminer le cas de Abt et Denenholz (1936), marqué par l'apparition d'une volumineuse *tumeur sous-cutanée* du crâne, prise d'abord pour un hémangiome (1).

A côté de la localisation cutanée, on peut décrire des LOCALISATIONS MUQUEUSES, par exemple l'épulis qu'a présentée mon premier malade.

**

Les LOCALISATIONS PULMONAIRES, bien que plus rares, ne sont pas moins intéressantes. Il ne s'agit parfois que de lésions décelées par l'étude histologique. C'est alors la *paroi intervalvéolaire* qui est infiltrée par les éléments réticulo-histiocytaires en prolifération (Benecke 1932, Parks 1934 (cas n° 1), Alchowsky et Funstein 1936, Hörhold 1937).

Rarement on observe des *foyers de condensation* de type lobaire ou pseudo-lobaire (Uher 1933) un peu analogues à ceux de la maladie de Hodgkin.

La lésion la plus fréquente est incontestablement l'apparition de *nodules*, soit en plein parenchyme, soit sous le feuillet viscéral de la plèvre. Dans les cas de Nienhuis, de Bonne et Lodder, sont mentionnés des nodules pleins, sans rapports avec les cavités aériennes. Au contraire, d'autres observations font état de lésions très intéressantes, où les nodules sont pour la plupart creusés d'une cavité en communication avec les bronches et remplie d'air. C'est ce que Marie, Normand, Mallet et Salet nomment « *pneumo-réticulaire bulleuse* » (fig. 19).

(1) A côté du cas de Abt et Denenholz pourrait peut-être se placer un autre cas que j'ai pu observer tout récemment : apparition rapide d'une tumeur de la région sterno-cléido-mastoïdienne, indépendante des ganglions et constituée uniquement par du tissu réticulaire, sans caractères néoplasiques. L'étude détaillée de ce cas sera publiée ultérieurement.

L'observation de ces auteurs concerne un nourrisson de 8 mois, hospitalisé pour crises dyspnéiques et cyanose. Ces crises sont apparues dès la naissance mais deviennent plus intenses au moment de l'hospitalisation. A partir de l'âge de 4 mois survient une éruption de micro-papules (décrite au paragraphe précédent).

Au moment de l'hospitalisation, le syndrome pulmonaire est représenté par une tachypnée avec battement des ailes du nez et tirage sus-sternal. La cyanose est nette. Il n'existe pas de signes physiques pulmonaires anormaux. L'examen radiologique montre une diminution de transparence de la totalité des deux champs pulmonaires. Quinze jours environ après l'hospitalisation, apparaît une brusque crise dyspnéique avec suffocation. On constate un emphysème sous-cutané discret de la base du cou. L'enfant meurt rapidement.

A l'autopsie, le parenchyme pulmonaire paraît criblé de petites bulles emphysémateuses, développées au sein d'un tissu densifié et homogénéisé infiltrant la majeure partie des poumons. Les bulles et les cavités aériennes sont tapissées par des débris épithéliaux. Le reste du tissu densifié est formé par la prolifération histiocyttaire. Ce sont certaines de ces cavités qui, faisant saillie à la surface du poumon, se sont crevées et ont provoqué un emphysème médiastinal, cause de la mort.

Marie, Normand, Mallet et Salet rapprochent fort justement leur cas de ceux, décrits par Guizetti (1931), par Siwe (1933), par van Creveld et Ter Poorten où il existait aussi des lésions bulleuses. La mort était survenue par emphysème médiastinal chez le malade de Guizetti, par pneumothorax chez celui de van Creveld et Ter Poorten.

Les LOCALISATIONS DIGESTIVES, pharyngées, gastriques ou intestinales, ont été signalées dans un certain nombre de cas. La lésion la plus typique en est une ulcération.

L'examen systématique des organes, à l'autopsie de certaines réticuloses histiomonocytaires, décèle parfois une atteinte histologique du tube digestif, une infiltration par les éléments proliférés, dans les amygdales (Erber 1935, Bencke 1932), dans la paroi gastrique (Penzold 1939), la paroi du gros intestin (Wechtl 1934, cas n° 2) ou tout le long de la muqueuse digestive (Uher 1933, Parks 1934). Mais il

existe souvent des lésions plus manifestes, tumorales ou ulcéreuses.

Les *lésions amygdaliennes* sont assez fréquentes. Dans le cas de Bohne et Huismans (1932), il s'agissait d'une hypertrophie de l'amygdale gauche, à caractère tumoral, décrite comme tumeur lympho-épithéliale. Parfois il existe une ulcération (Fiessinger, Albeaux-Fernet et Laur 1939). Parfois enfin, une infection surajoutée détermine l'apparition d'une angine ulcéro-nécrotique (Uher 1933, Klostermeyer 1934).

Une localisation de ce dernier type a pu être observée récemment chez une malade du professeur Janbon, hospitalisée à la clinique Pasteur, et dont voici l'observation :

OBSERVATION N° 4

Mme Ch... a présenté au printemps 1941 un amaigrissement intense (24 kilogs), coïncidant avec l'apparition d'une adénite cervicale droite. En juillet, augmentation de volume de l'amygdale gauche. Une biopsie, pratiquée sur cette amygdale, ne montre pas de grosses lésions, si ce n'est une hyperplasie réticulo-histiocytaire modérée et l'apparition de quelques plasmods du type Dustin-Weil (fig. 25 : 7 et 8).

Ces manifestations cèdent rapidement à 6 séances de radiothérapie, mais une ulcération persiste au niveau de la biopsie, sur l'amygdale gauche. En janvier 1942, apparition d'une angine ulcéro-nécrotique gauche.

La malade entre à la clinique Pasteur le 20 janvier. A ce moment l'amygdale gauche présente à la partie supéro-postérieure une vaste ulcération recouverte d'un enduit nécrotique gris noirâtre qui empiète sur le voile du palais et la base de la luette. L'amygdale droite est normale. Il existe en outre une adénopathie cervicale gauche de volume moyen. Pas de fièvre.

L'angine ulcéro-nécrotique s'améliore peu à peu, mais l'adénopathie augmente de volume. Six séances de radiothérapie sont prescrites.

Le lendemain de la première séance, on décide de pratiquer une biopsie, mais l'adénopathie a légèrement diminué. La biopsie porte sur le ganglion et l'amygdale. Malheureusement un fragment de tissu adipeux est prélevé à la place du ganglion, et l'on est obligé de réintervenir le surlendemain. A ce moment le ganglion a fondu; il est impossible de le retrouver, même après ouverture large. L'examen du fragment d'amygdale montre cependant encore la pré-

sence de quelques plasmodes, mais très modifiés : les noyaux sont ratafinés et flétris, le cytoplasme est devenu basophile et s'est condensé. Ces modifications semblent dues aux rayons X.

Il faut donc souligner dans ce cas la présence de deux localisations, ganglionnaire et amygdalienne, et la très grande sensibilité des lésions aux rayons X. D'ailleurs, huit jours après, toutes ces lésions avaient complètement disparu.

Pendant l'hospitalisation du sujet, trois examens hématologiques ont été pratiqués dont voici les résultats :

	G. R.	G. B.	Neutro.	Eos.	Lymp.	Mono.
11 juillet 1941.	4.400.000	5.200	70	4	25	2
21 janv. 1942..	4.760.000	5.900	59	1	33	7
28 janv. 1942..	4.960.000	4.900	67	4	24	3

Un myélogramme, en date du 27 janvier, montrait la présence de 9 monocytes pour cent dans la moelle.

Beaucoup plus intéressantes sont les lésions *gastro-intestinales*, représentées le plus souvent par des ulcérations multiples.

Seule, l'observation de Haining, Kimball et Janes (1935) est caractérisée par l'apparition d'une tumeur rectale qui a d'abord été prise pour un carcinome. Cette *tumeur*, à l'autopsie, se révèle constituée par un infiltrat dense histio-monocytaire, infiltrat qui se retrouvait aussi dans la rate, les ovaires et l'utérus.

Les *ulcérations digestives* (fig. 20) sont accompagnées parfois d'un syndrome ulcéreux net : hémorragies digestives (Letterer 1924), douleurs caractéristiques (Nienhuis 1926). Elles entraînent parfois la mort par perforation. Leur nombre est variable, bien qu'elles soient en général multiples (Nienhuis, Bonne et Lodder, Klostermeyer).

L'observation de Nienhuis, particulièrement caractéristique, se rapporte à une femme de 46 ans, ayant présenté en novembre 1923 une tumeur ulcérée de l'aile du nez, tumeur qui a rétrogradé rapidement à la suite d'un traitement par les rayons X. En août 1924, elle présente une affection digestive douloureuse inclassée. Dans le même mois, elle meurt de péritonite aiguë. L'autopsie révèle l'existence de quatre ulcérations : une dans le jéjunum, une dans le rectum, et les deux autres dans le côlon ascendant. L'une de ces deux dernières avait, par perforation, provoqué une péritonite. Les poumons pré-

sentait en outre des lésions tuberculeuses des sommets et des nodules d'une autre nature, que l'examen histologique révéla être constitués par un infiltrat histiocytaire, tout comme les lésions digestives.

Cette observation se rapproche d'ailleurs de celle de Bonne et Lodder (lésions cutanées nasales, nombreux ulcères intestinaux, lésions pulmonaires).

Enfin, pour terminer, citons le cas de Bonnard (1929) : au cours d'une intervention pour ulcère gastrique, un ganglion satellite est prélevé. L'examen histologique montre les lésions typiques de la réticulose histiomonocytaire. Le malade a été perdu de vue. S'agissait-il bien d'une réticulose ?

★★

Dans quelques cas, des LOCALISATIONS GLANDULAIRES ont été décrites, sans que leur présence eût été dénoncée par des troubles fonctionnels, que ceux-ci fussent inexistantes ou estompés par une symptomatologie plus riche.

Le *thymus* est lésé dans quatre cas. Dans ceux de Letterer et de Klostermeyer il existe simplement des altérations d'ordre histologique. Guizetti décrit des foyers nécrotiques et hémorragiques visibles à l'œil nu. Enfin van Creveld et Ter Poorten trouvent à la place du thymus une masse ferme qui ne ressemble à la coupe ni au thymus, ni aux ganglions et que l'examen histologique révèle être formée presque entièrement par des éléments réticulo-histiocytaires proliférés. Il ne persistait du tissu thymique que quelques îlots plus ou moins nécrotiques.

Cinq observations comportent des lésions du *pancréas*. Celles-ci sont simplement d'ordre histologique dans les cas de Schultz, Werbter et Puhl, de Parks (n° 1), de Penzold et de Hörhold. Elles étaient d'ailleurs particulièrement accentuées dans ce dernier cas, quoique sans expression clinique. Au contraire, chez le malade de Benecke, l'attention était immédiatement attirée par l'existence d'une tumeur.

Cette tumeur, palpable dans la région épigastrique, paraissait avoir une origine profonde et être constituée par des nodules jux-

taposés. Le malade, un enfant de 4 ans 1/2, étant en bon état général, une intervention est tentée et dégage une néoformation développée aux dépens de la tête du pancréas et infiltrant la surrenale gauche. L'examen histologique décèle un aspect de réticulose. Après l'intervention, un traitement complémentaire par les rayons X est institué, mais l'enfant meurt au bout de trois semaines.

L'autopsie montre des lésions ganglionnaires, spléniques, hépatiques, médullaires, pulmonaires et amygdaliennes. Le diagnostic porté est celui de « réticulose d'allure sarcomateuse ».

Les *lésions surrénales* sont surtout d'ordre histologique. On les rencontre chez les malades de Schultz, Wermbter et Puhl, de Bonne et Lodder, de Parks (n° 1), de Hörhold. Elles siègent en général dans la zone fasciculée. Dans le cas de Benecke, l'infiltration était d'origine extrinsèque.

L'*hypophyse* était atteinte histologiquement chez le malade de Bonne et Lodder.

Les *testicules* présentaient une infiltration du même type dans les cas de Parks (n° 3) et de Hörhold.

Les *ovaires* sont parfois intéressés. Dans le cas de Haining, Kimball et Janes les lésions étaient simplement d'ordre histologique. Gittins et Hawksley ont décrit des « tumeurs » réticulo-histiocytaires des deux ovaires, sous le nom d'« endothéliomes ovariens », chez une enfant de 1 an. Mais les lésions les plus importantes se trouvent dans l'observation de Schabad et Wolkoff, intéressante d'autre part par l'association à la localisation ovarienne d'une localisation *mammaire* (seul cas connu à l'heure actuelle).

Il s'agit d'une femme de 39 ans, qui présente, en novembre 1927, deux nodules indolores et bien circonscrits, dans le sein gauche, avec adénopathies axillaires. En janvier 1928, on extirpe chirurgicalement ces deux nodules qui se révèlent constitués par des éléments réticulo-histiocytaires. Le diagnostic de réticulo-endothéliose est porté, après avoir montré les coupes à Tschistowitsch.

Après l'intervention, les ganglions axillaires grossissent. Ils sont enlevés en mars 1928. Leur examen confirme le diagnostic précédemment porté.

En décembre 1928 apparaît une anémie progressive, s'accroissant rapidement, ainsi qu'une masse tumorale imprécise dans le petit bassin, paraissant en rapport avec l'utérus et les annexes. La mort survient en janvier 1929.

L'autopsie montre d'énormes adénopathies englobant l'utérus et

les annexes. Les ovaires sont eux-mêmes augmentés de volume et infiltrés par du tissu de prolifération. Les ganglions, profonds ou superficiels, présentent les mêmes lésions. Le foie, la rate et la moelle osseuse sont indemnes. Le diagnostic posé est celui de « *réticulose aleucémique à forme blastomateuse* ».

Enfin, on peut classer parmi les localisations glandulaires, les atteintes des *reins*. Elles sont rares, et seulement d'ordre histologique. Mention en est faite dans les observations de Bonne et Lodder et de Parks (cas n° 1).

**

Les LOCALISATIONS NERVEUSES sont plus rares, comme d'ailleurs dans toutes les autres réticuloses. La première observation avec manifestations neurologiques est celle de Cionini et Rotta (1934).

Il s'agit d'une femme de 22 ans qui présente depuis un an de l'asthénie, de l'anorexie et une certaine décoloration des téguments. Après une période d'amélioration apparaît une rechute avec anémie intense, asthénie, fièvre rémittente, hépatosplénomégalie et quelques adénopathies. Il existe en outre une *zone d'anesthésie labio-mentonnaire*. L'évolution dure cinq mois. Les derniers jours apparaissent des signes de myélose funiculaire. Le diagnostic est celui d'« *hémoblastose à symptomatologie nerveuse, lymphogranulome malin ou réticulo-endothéliose ?* ».

En 1937, Hörhold publia un cas de « *réticulo-endothéliose aleucémique* » apparu immédiatement après des manifestations tabétiques.

Le malade, âgé de 47 ans, présenta d'abord des douleurs spontanées avec ataxie marquée. Les réactions sérologiques pour la syphilis sont positives. Un traitement antisyphilitique est institué. Mais de petits phénomènes hémorragiques apparaissent, et le malade meurt trois mois après le début de sa maladie. L'autopsie révèle une hépatosplénomégalie avec infiltration réticulo-histiocytaire du foie, de la rate, des ganglions, des reins, des surrénales, du pancréas, des testicules, du cœur, des poumons et de moelle osseuse. Le cerveau ne présentait pas de lésions, la moelle n'a pas été examinée.

La question se pose de savoir s'il s'agissait d'une réticulose provoquée par le traitement anti-syphilitique (néosalvarsan) ou d'une réticulose à forme nerveuse (localisation médullaire) associée à

des réactions sérologiques positives. Hörhold pencherait plutôt pour la première interprétation. Dans ce cas, la localisation nerveuse est donc douteuse.

Sous la dénomination de « megakaryocytic myelose with paraplegia », Bamforth et Kendall ont publié, en 1939, un cas qui paraît être une forme typique de réticulose histio-monocytaire, et où la localisation nerveuse est un syndrome majeur.

Ce cas a été rattaché par les auteurs à la myélose aleucémique mégacaryocytaire, mais il n'en existait pas le signe principal, c'est-à-dire la réaction érythroblastique.

Il s'agit d'un homme de 45 ans, présentant une hépato-splénomégalie avec adénopathies, une leucocytose (291.000) avec réaction myéloïde, et considéré comme leucémique. Après quelques séances de radiothérapie, le taux leucocytaire tombe à 9.400. Il ne dépassera pas par la suite le chiffre de 33.000. Un an après le début de son affection apparaissent des douleurs dans les membres inférieurs bientôt suivies d'une paraplégie. La mort survient deux mois après.

L'examen nécropsique montra une prolifération intense de cellules géantes nommées mégacaryocytes, se développant à partir du réticulum, dans le foie, la rate, les ganglions, les vertèbres lombaires. A partir des vertèbres, il existait une poussée de la prolifération vers le canal médullaire, avec envahissement des méninges, des nerfs et de la moelle elle-même.

Dans les cas précédents, la localisation nerveuse est soit douteuse (Hörhold), soit mineure (Cionini et Rotta) soit tardive (Bamforth et Kendall). J'ai eu récemment la faveur, grâce à la bienveillance de M. le doyen Euzière et à l'obligeance des docteurs Fassio et Rodier, d'observer un malade qui présentait une localisation nerveuse certaine, majeure et précoce.

OBSERVATION N° 5

G... Jean, âgé de 29 ans, a déjà présenté en septembre 1939 une grosse adénopathie (volume d'une orange) de la région latéro-pharyngienne gauche, sans autre signe clinique, et qui avait disparu très rapidement à la suite de 4 séances de radiothérapie.

Jusqu'en avril 1941, donc pendant 16 mois, le sujet reste en état de bonne santé apparente. A cette date, apparaissent des adénopathies axillaires bilatérales, suivies, un mois plus tard, d'une impo-

tence fonctionnelle complète des membres inférieurs, à progrès rapide. Ces troubles se sont aggravés peu à peu et ont nécessité l'hospitalisation du malade dans le service de neurologie (professeur Euzière) en septembre 1941.

Il présente à cette date une ataxie intense, de type cérébelleux, avec nystagmus spontané, rendant la marche et la station debout pratiquement impossibles. Dans la région axillaire droite existe une volumineuse masse ganglionnaire (volume d'un œuf de poule). La région axillaire gauche montre des adénopathies moins volumineuses. La rate est percutable sur quatre travers de doigt. Le malade se plaint en outre d'un prurit assez marqué aux membres inférieurs.

Le sujet est amaigri et pâle, il a une fièvre à grandes oscillations évoluant par poussées.

Examens complémentaires : ponction lombaire : résultats normaux. Fond d'œil normal. Hémogrammes (voir le tableau VIII). Myélogramme : myéloblastes 3, promyélocytes 2, myélocytes 26, polynucléaires 45, proérythroblastes 2, normoblastes 15, lymphocytes 3, plasmocytes 4. Epreuve au rouge congo : rétention de 75 % (normale). Epreuve de Kauffmann : 20 histiocytes pour cent dans le liquide de bulle. Cuti-réaction à la tuberculine négative. Intra-dermo réaction à la tuberculine au 1/1000 positive.

Biopsie ganglionnaire : structure bouleversée par l'apparition de grandes cellules claires, isolées ou en nappes, infiltrant à la fois la région médullaire et la région corticale. Ces éléments sont de trois types (fig. 30, 31 et 32) : cellules réticulaires hypertrophiées, histiocytes libres, géants, éléments énormes, monstrueux, mesurant de 50 à 150 μ , à noyaux très nombreux (jusqu'à 900) et rappelant, mais en plus gros, les plasmodes de Dustin et Weil.

Ce malade a été traité à nouveau par la radiothérapie (décembre 1941) : les adénopathies ont fondu, mais l'ataxie cérébelleuse persiste et s'est accentuée, ainsi que la fièvre et l'anémie.

D'ailleurs, rapidement, l'état général décline, l'amaigrissement s'accroît. Le syndrome neurologique est de plus en plus marqué. A partir du début de février 1942, la dysarthrie augmente. Le malade sort du service le 7 février 1942 en très mauvais état.

Dates	G. R.	G. B.	Neut.	Eosin.	Lymp.	Mono.	
23 septembre	4.960.000	18.000	79	8	6	7	
30 septembre	4.210.000	18.000	81	4	12	3	
2 octobre	4.400.000	17.000	69	5	15	10	1 myélocyte
6 janvier	3.100.000	13.400	79	1	12	8	
19 janvier	3.800.000	9.800	71	4	14	11	
5 février	4.100.000	15.000	75	5	13	5	

Tableau VIII. — L'HÉMOGRAMME DANS LE CAS N° 5

4. ETUDE HEMATOLOGIQUE

Aussi intéressante que l'étude anatomo-clinique des localisations, l'étude hématologique n'en est pas moins décevante pour le diagnostic. En plus du polymorphisme clinique dû aux diverses localisations possibles, il existe un polymorphisme hématologique extrêmement déroutant. Tous les syndromes sanguins peuvent être réalisés. La réticulose histiomonocytaire peut s'extérioriser d'une façon évidente par une monocytose excessive, accompagnée d'une formule leucémique, mais elle peut se camoufler aussi sous les aspects divers d'anémies progressives, d'agranulocytoses, de leucémies aiguës. Souvent enfin l'hémogramme demeure normal. Les examens hématologiques, s'ils s'imposent dans tous les cas, n'aident que rarement au diagnostic: souvent ils ne lui sont d'aucune utilité, parfois ils l'égarent.

Les ponctions d'organes seront plus utiles, en particulier la ponction splénique, du fait de l'atteinte fréquente de la rate.

**

Le taux des *globules rouges* est le plus souvent abaissé. L'anémie est en effet de règle, et elle va en s'accroissant progressivement. Certaines formes apparaissent même comme des anémies pures, à tendance aplastique, ou comme des anémies spléniques. Cette anémie est particulièrement intense dans le cas de Schultz, Wermbter et Puhl (un million de globules), dans celui de Dustin et Weil (740.000 globules), et dans mon premier cas (1.400.000 à la fin).

Le taux des *globules blancs* est variable selon les cas. Il est tantôt inchangé, tantôt abaissé, tantôt élevé. Sur la centaine de cas (autres que les leucémies à monocytes), dont j'ai pu rassembler les données, on peut relever les proportions suivantes : 50 % avec leucopénie, 20 % avec taux

normal, 30 % avec leucocytose. Si l'on ajoute à ces proportions les leucémies à monocytes (environ une centaine de cas indiscutables), on obtiendrait les pourcentages approximatifs suivants :

25 % : leucopénie,

10 % : taux normal,

65 % : leucocytose.

Dans le dernier groupe on peut distinguer les cas avec leucocytose modérée, sans hyperplasie systématique d'une lignée (15 %) et les cas avec forte leucocytose et formule leucémique, les leucémies à monocytes (50 %).

La leucopénie est parfois extrêmement marquée. Elle reste en général aux environs de 2 à 3.000 globules blancs. Dans mon premier exemple, elle atteint 600. Enfin, dans l'observation de Barantchik, les globules blancs avaient presque complètement disparu du sang.

La leucocytose est le plus souvent modérée. Il est rare qu'elle dépasse le chiffre de 100.000. Dans le cas de Swirtschewskaja elle atteignait cependant 416.000.

Enfin, il est des cas où des poussées leucémoïdes succèdent à des périodes de leucopénie :

La malade de Barantchik (1928), âgée de 29 ans, présentait des hémorragies, une hépatosplénomégalie, une anémie intense. L'évolution fut très rapide (quelques semaines). Trois hémogrammes pratiqués au début, au milieu et à la fin de cette évolution donnèrent les résultats suivants :

Globules rouges : 2.640.000; 2.500.000; 1.100.000.

Globules blancs : incomptables; 400; 29.600.

La brusque augmentation du chiffre des globules blancs est due à une décharge de cellules réticulo-histiocytaires anormales.

Le cas de Swirtschewskaja (1928) se rapporte à un homme de 27 ans présentant une anémie et une hépatosplénomégalie avec fièvre légère. L'évolution a duré quatre mois. Le taux des globules blancs est passé de 6.630 à 416.000.

Walther et Strocka (1932) rapportent une observation assez particulière : le début s'est fait par des lésions cutanées, sans modifications de la formule sanguine. Quelques jours après, le taux des globules blancs tombe à 250. Une quinzaine plus tard, ce taux passe

à 18.000 pour atteindre rapidement 100.000. L'évolution a duré 6 semaines. L'origine des cellules anormales en excès dans le sang serait dans les lésions cutanées.

Dans l'observation de Sedat (1935), chez un homme de 45 ans, les globules blancs passent de 3.250 à 11.750. Il existe en outre une monocytose à 53,6 % et une neutropénie. L'évolution a duré 6 mois.

Enfin, dans le second cas de Plum et Thomsen, étiqueté « leucémie à monocytes », le taux des globules blancs passa en quinze jours de 525 à 29.300 (avec 90 % de monocytes). Il s'agissait d'un garçon de 11 ans, hyperthermique, dont la maladie a évolué en 11 jours seulement.

★★

La *formule sanguine* présente des modifications très étendues et très variables selon les cas. Nous étudierons d'abord les modifications portant sur les éléments non réticulo-histiocytaires.

Dans les types purs qui nous occupent, ces atteintes sont peu marquées. Si elles s'accroissent, l'on aura alors affaire aux réticuloses histiomonocytaires associées étudiées au chapitre suivant. La transition est insensible et les différences ne sont que quantitatives.

Le taux des *polynucléaires neutrophiles* est le plus souvent normal. Les chiffres relatifs sont parfois abaissés quand il y a augmentation absolue, avec leucocytose, des éléments d'une autre lignée, mais cette neutropénie relative n'a aucun intérêt. On la retrouve surtout dans presque tous les cas de leucémie à monocytes.

Il en va tout autrement de la *neutropénie absolue*. Peu fréquente, je n'ai pu la trouver signalée que dans sept observations :

Bykowa (1929) rapporte l'observation d'une femme de 69 ans, présentant une fièvre élevée, une *angine* intense, une anémie moyenne, des œdèmes, des gingivorragies, des adénopathies et une splénomégalie. L'hémogramme donnait : G.R. 2.010.000; G.B. 1.800; neutrophiles 16,5 %; lymphocytes 65; monocytes 14,5; éosinophiles 2. Le chiffre des leucocytes baissa progressivement, jusqu'à 1.000, ainsi que le pourcentage des neutrophiles. La mort survint en un

mois. Il existait donc 290 *neutrophiles* par mm³, au lieu de 5.000 à l'état normal.

L'observation de Custer et Propp (1923) se rapporte à une fillette de 13 ans, présentant une fièvre élevée, des adénopathies, une splénomégalie et des hémoptysies. Le taux des globules blancs était subnormal, les *neutrophiles* avaient disparu. L'évolution dura deux mois.

Le premier malade de Parks (1934), présentait une leucopénie à 6.000 dont 9,1 % polynucléaires, son troisième malade 2.300 leucocytes dont 12 % polynucléaires.

Chez le malade de Klostermeyer (1934), un enfant de 13 mois, il n'existait que 2.000 leucocytes, dont 99 % lymphocytes et 1 % monocytes. Au cours de l'évolution, qui a duré un mois, apparut une angine ulcéro-nécrotique.

Acanfora (1935) rapporte un cas de « leucémie monocytôïde » avec 22.500 leucocytes dont 3,7 % neutrophiles.

Enfin dans l'observation de Zolezzi (1937), l'hémogramme était caractérisé par 4.300 leucocytes dont 16 % neutrophiles.

Il existe donc une *forme agranulocytaire* de la réticulose histiomonocytaire. Or, quelques auteurs ont décrit des cas d'agranulocytose avec prolifération histiocytaire (1) et ont voulu faire de l'agranulocytose essentielle une maladie du système réticulo-histiocytaire. Comme il est incontestable qu'il existe une agranulocytose avec aplasie médullaire pure, il est probable que ces cas ne sont autres que des réticuloses histiomonocytaires à forme agranulocytaire (2).

Le taux des *lymphocytes* peut subir lui aussi des modifications, en plus ou en moins, mais sans grand intérêt, le plus souvent relatives.

Il existe parfois un certain degré d'*éosinophilie* comme par exemple dans le cas de Cionini et Rotta, dans mon cas n° 5 (forme ganglionnaire et nerveuse). On pourrait peut-être en rapprocher le cas de Lapière (1937) étiqueté « granulome éosinophilique » en individualisant ainsi une *forme éosinophilique*.

(1) Voir, par exemple, le cas récent de Bakalos et Thaddea (1940).

(2) On sait d'ailleurs que, parmi les syndromes agranulocytaires ou mieux granulopéniques, il en est qui sont symptomatiques de leucoses (leucémies leucopéniques).

Le malade de Lapière présentait depuis 1921 d'importantes lésions cutanées (sous forme de « carapace scléreuse » généralisée), avec prurit léger. En 1936, apparurent quelques poussées fébriles vespérales, des adénopathies, et 55 *éosinophiles* dans le sang, quelque temps avant la mort. Les lésions cutanées étaient constituées par de nombreuses cellules histiocytaïres avec quelques *éosinophiles*, neutrophiles et plasmocytes. Au contraire, dans les ganglions, existait une nappe homogène formée de cellules histiocytaïres, dont certaines à noyau bourgeonnant. Les *éosinophiles* étaient en très petit nombre dans les ganglions.

Comme on le voit, l'aspect clinique et histologique était tout différent de celui du granulome *éosinophilique*. Dans ce dernier en effet, l'*éosinophilie* est surtout tissulaire et non sanguine; elle est très intense dans les lésions. Les ganglions sont en général indemnes.

D'autre part, l'aspect histologique de ces lésions, surtout dans les ganglions, rappelle assez celui des *réticuloses histiomonocytaires*, dont ce cas paraît réaliser une forme *éosinophilique*. Mais évidemment, jusqu'à plus ample informé, de grandes réserves doivent être faites quant au diagnostic précis de ce cas.

Enfin, on observe fréquemment l'apparition dans le sang d'*éléments jeunes* de la série granulocytaire ou érythrocytaire, même en l'absence d'une réaction myéloïde ou d'une anémie marquée. Les myélocytes apparaissent environ dans 15 % des cas, les normoblastes dans 20 %. Il est fréquent d'ailleurs que les deux s'associent. La présence de *plasmocytes* a été aussi signalée dans quelques cas.

**

Les constatations hématologiques de beaucoup les plus importantes, à la fois pour le diagnostic, pour la place nosologique des *réticuloses histiomonocytaires*, et pour leur interprétation générale, sont incontestablement celles que fournit l'étude des *monocytes*.

Si l'on ne tient pas compte des « leucémies à monocytes », les autres cas se divisent en deux groupes selon qu'ils comportent ou non une *monocytose*. En effet, si l'on parcourt la centaine de cas connus de « *réticulose pure* »

au sens d'Oberling et Guérin, on peut en relever environ une soixantaine où le taux des monocytes est normal. Il faut donc insister sur la fréquence relative de cette *forme amonocytémique* de la réticulose histiomonocytaire.

Par contre il reste une quarantaine de cas (autres que les leucémies à monocytes), où le taux des monocytes est modifié. Une confusion s'est créée que l'on doit dénoncer immédiatement. Nous avons vu que le terme de « réticulose leucémique » sert à désigner indifféremment les leucémies à monocytes, et quelques réticuloses histiomonocytaires associées. Certains auteurs même (citons entre autres Swirschewskaja, Bohne et Huismanns, Sedat, Wright et Norris, Plum et Thomsen) désignent par ce terme des réticuloses histiomonocytaires avec leucopénie et monocytose plus ou moins élevée. La confusion est regrettable, car on a pu ainsi classer ces cas parmi les leucémies à monocytes.

En réalité, les réticuloses histiomonocytaires associées étant mises à part, on doit distinguer, sous l'angle de la monocytose :

- les *formes amonocytémiques*, sans monocytose,
- les *formes monocytémiques*, avec monocytose légère, leucopéniques ou avec leucocytose légère,
- les *formes monocytémiques leucémoïdes*, avec forte monocytose et forte leucocytose (leucémies à monocytes).

Certains cas, comme celui de Swirschewskaja se présentent d'abord sous la deuxième forme, puis sous la troisième, ce qui prouve incontestablement la parenté étroite qui unit les leucémies à monocytes aux diverses autres formes.

Pour illustrer ces distinctions, qui peuvent paraître byzantines, voici, ainsi classées, quelques formules sanguines établies au cours de ces affections :

Une objection se présente immédiatement à l'esprit : pourquoi l'hyperplasie réticulo-histiocytaire est-elle en général moins marquée et les localisations extra-hémopoïétiques plus rares au cours des leucémies à monocytes ? Sans doute cela provient-il de ce qu'il existe un « balancement », d'ailleurs normal et logique, entre la prolifération histiocytaire tissulaire et la monocytose sanguine : si les histiocytes passent dans le sang sous forme de monocytes, il est bien évident que l'on ne doit plus les retrouver dans les tissus. Reste à savoir ce qui détermine ce passage dans le sang (phénomène d'ailleurs homologue à l'état pathologique de la « libération globulaire » physiologique), c'est-à-dire ce qui détermine l'apparition d'une forme amonocytémique, monocytémique ou leucémoïde. Il est probable qu'il s'agit là des mêmes facteurs que ceux qui agissent sur la libération globulaire physiologique. Peut-être pourrait-on incriminer des variations de la tension superficielle des cellules.

Quoi qu'il en soit, les monocytes qui passent dans le sang revêtent différents aspects selon les cas. C'est ainsi que l'on peut se trouver en présence de :

1° *Monocytes typiques*. — Ceux-ci apparaissent assez rarement sous la forme dite « grand mononucléaire » à noyau d'une seule pièce. Le plus souvent le noyau est encoché, lobé, les grains azurophiles assez abondants, le cytoplasme clair.

2° *Monocytes atypiques*. — On rencontre fréquemment des formes à noyau fortement segmenté (3 ou 4 lobes, souvent en forme d'E), des formes à tendance plasmocytaire (cytoplasme d'aspect bordé), parfois des formes plus petites que normalement.

L'on passe insensiblement des monocytes atypiques aux cellules réticulo-histiocytaires atypiques, non monocytaires, qui vont être maintenant décrites.

**

En effet, les éléments réticulo-histiocytaires peuvent être représentés dans le sang par des *cellules atypiques, monstrueuses*. Quatorze observations se présentent ainsi.

Dans celles de Barantchik et de Walther et Strocka, ces éléments ne passent dans le sang que d'une manière épisodique, réalisant alors une forte mononucléose.

Dans les 12 autres observations, les cellules atypiques sont retrouvées de manière permanente. Ce sont en général de grosses cellules, de la taille d'un monocyte ou plus grandes, à noyau unique plus ou moins lobé, assez riche en chromatine, à protoplasme assez abondant, sans granulations, émettant parfois des pseudopodes. Chaque cas possède ses cellules particulières. Chaque auteur les désigne d'un terme différent.

Le cas de Erber (1931) est caractérisé par l'apparition de « grosses cellules mononucléées d'origine réticulo-histiocytaire ». La formule sanguine était : G.R. 3.300.000; G.B. 2.200; poly. 33; lympho. 26; mono. 3; grosses cellules mononucléées 38.

Parks (1934) parle dans deux de ses cas d' « endothéliocytose » : 8,2 % cellules réticulaires pour 6.000 leucocytes dans son cas n° 1; 56 % cellules réticulaires pour 2.300 leucocytes dans son cas n° 3.

Lupu et Brauner (1935) signalent 30 % de « réticulo-endothéliocytes », éléments dont ils donnent un bon diagnostic différentiel d'avec les monocytes typiques.

Acanfora (1935) présente un cas de « leucémie monocytôïde » à évolution aiguë (3 semaines) dont la formule sanguine était : G. R. 2.640.000; G.B. 22.500; neutrophiles 3,7; lymphocytes 6,6. « Cellules monocytôïdes » 60,7. Histiocytes 28,4.

Le cas de di Guglielmo (1937) est étiqueté « leucémie histioïde ou histioleucémie » à cause de la présence de « cellules histioïdes » dans le sang.

Wright et Norris (1937) signalent, eux aussi, le passage dans le sang de « cellules réticulo-endothéliales atypiques ».

Zolezzi (1937) parle d'une « réticulo-endothéliose systématisée aleucémique aiguë », avec la formule suivante : G.B. 4.300; neutro 16; lympho 14; monocytes 20; « monoblastes » 33, cellules réticulaires 14; cellules de Türck 1; cellules géantes 2, normoblastes présents.

Le malade de Colombi et Roversi (1938) présentait une « réticulo-endothéliose chronique » avec, dans le sang, des cellules « lympho-simili » dénommées monocytôïdes ou lymphocytoïdes.

Les deux cas rapportés par Sézary et ses collaborateurs (1938) sont caractérisés par une érythrodermie avec présence de « cellules monstrueuses » dans le sang et la peau. Ces éléments sont au nombre de 56 % dans le premier cas, de 17 % dans le second.

Enfin, la malade d'Emile-Weil, Perlès et Fourest (1939), avait un hémogramme où dominaient de « grosses cellules monstrueuses » à noyaux très lobés (74 %).

★★

Les *ponctions d'organes* sont d'une grande utilité car elles permettent de « mettre la main » sur les lésions elles-mêmes, sur la prolifération réticulo-histiocytaire, à la condition toutefois de ponctionner un organe lésé.

Je n'insisterai pas sur les constatations qui peuvent ainsi être faites : apparition sur les frottis d'histiocytes plus ou moins atypiques, de cellules épithélioïdes, de cellules géantes, etc... Leur description trouvera mieux sa place lors de l'étude histologique.

C'est la ponction de la rate qui est la plus utile, à cause de la fréquence de la localisation splénique. C'est elle qui a permis le diagnostic dans ma première observation (forme hépato-splénique). Dans le cas de Cathala et Boulenger les lésions ont été mises en évidence à la fois par la ponction splénique et la ponction sternale. Dans les cas de Custer et Propp, et de Damesheck, le diagnostic a pu être fait respectivement par ponction et par biopsie sternale.

Enfin, van Creveld et Ter Poorten ont ponctionné, non plus un des organes hématopoïétiques, mais un simple nodule cutané, d'où ils ont ramené les histiocytes caractéristiques, ce qui leur a permis, de manière originale, de diagnostiquer leur cas.

5. SIGNES GENERAUX. MODES EVOLUTIFS

Le début est souvent marqué, comme dans les autres réticuloses, par de l'amaigrissement, par une asthénie profonde, qui vont en s'accroissant. La progressivité de ces signes leur enlève leur banalité. Mais deux signes apparaissent fréquemment qui sont d'une très grande importance pour le diagnostic : la *fièvre* et un *syndrome hémorragique*.

Bien que l'on ait signalé des observations de réticulose histiomonocytaire sans fièvre, celle-ci est presque constante, au moins dans les formes aiguës ou subaiguës. Les courbes thermiques peuvent se présenter sous tous les aspects, mais deux d'entre eux sont particulièrement caractéristiques : la forme intermittente et la forme continue à grandes oscillations.

La *fièvre intermittente* se rencontre surtout dans les formes subaiguës ou chroniques. Elle est en général peu élevée et rappelle parfois la fièvre de la maladie de Hodgkin. La courbe thermique se présente sous la forme de grandes ondes (une semaine à un mois), entrecoupées par des périodes d'apyrexie, et coïncidant le plus souvent avec une accentuation des autres signes.

La *fièvre continue à grandes oscillations* peut être observée surtout dans les formes aiguës ou subaiguës. L'aspect est alors tout différent : la température évolue entre des chiffres extrêmes, 36°5 et 40° par exemple, en présentant parfois plusieurs clochers par jour. Cette fièvre rappelle tout à fait celle du kala-azar, et cela d'autant plus qu'elle est accompagnée d'une anémie, d'une hépatosplénomégalie, signes dont le groupement est presque caractéristique des leishmanioses viscérales. Cet aspect était réalisé dans mon premier cas. Dans cet ordre d'idées, il est utile d'observer que le malade d'Emile-Weill, Perlès et Fourest avait été hospitalisé avec le diagnostic de kala-azar.

Mais il faut cependant savoir qu'il existe, rarement il est vrai, des *formes apyrétiques* de la réticulose histiomonocytaire (par exemple le cas de Marie, Normand, Mallet et Salet).

Le *syndrome hémorragique*, s'il est fréquent, est loin d'être constant. On le retrouve environ dans 25 % des cas, surtout dans les formes aiguës. Il s'agit en général de purpura, ou d'hémorragies des muqueuses : gingivorragies, épistaxis, plus rarement hémoptysies (cas de Custer et Propp), parfois hémorragies rétinienne (cas de Richtie et Meyer, de Dustin et Weil).

Enfin, un autre signe assez intéressant, signalé dans deux cas (Wechtl n° 2, Richtie et Meyer), est l'apparition dans les urines d'une *albuminurie* type Bence-Jones (albuminurie thermo-soluble). Cette albuminurie est considérée habituellement comme caractéristique du myélome multiple. Or, les auteurs précédents insistent sur ce que leurs cas ne ressemblent en rien à des myélomes multiples ; il n'y a même pas de localisation osseuse.

**

L'évolution des réticuloses histiomonocytaires est essentiellement variable. Certains cas peuvent évoluer en quelques jours, d'autres peuvent durer plusieurs années. Si l'on fait le compte de tous les cas connus jusqu'ici, on peut arriver aux proportions suivantes :

Formes aiguës (moins de 6 semaines) : 25 % ;

Formes subaiguës (6 semaines à 1 an) : 50 % ;

Formes chroniques (plus de 1 an) : 25 %.

Parmi ces dernières, on peut distinguer les cas évoluant en moins de 5 ans (16 %) et les cas évoluant en plus de 5 ans (9 %).

Il est d'ailleurs fréquent de voir la maladie se dérouler en plusieurs épisodes, généralement deux ou trois, surtout dans les formes subaiguës ou chroniques (cas de Schabad et Wolkoff et mon cas n° 2, évoluant en trois poussées, mes cas n° 1 et n° 5 évoluant en deux poussées). Parfois l'affection reste longtemps stationnaire, puis prend brusquement un cours très rapide (cas de Sézary où les premières manifestations remontent à cinq ans). Souvent, cet état stationnaire ou la terminaison heureuse d'une poussée font croire à une évolution bénigne ; il n'en est malheureusement rien.

En effet, le *pronostic* est inéluctablement fatal au bout d'un temps plus ou moins long. Seuls deux cas peuvent être considérés comme bénins, mais sont par eux-mêmes trop atypiques pour que le diagnostic soit sûr. Et encore fau-

drait-il savoir s'il ne s'agissait pas d'une simple poussée avec rémission trompeuse. Ce sont les cas de von Törne et de Baccaredda.

Von Törne a décrit en 1938 l'observation étiquetée « réticulo-endothéliose », d'un homme de 37 ans présentant depuis 6 mois, un affaiblissement, une anémie intense, une perte de poids de 28 kilogs. La température est sub-fébrile, la rate très grosse. Une splénectomie, avec suites favorables, entraîne une reprise du poids, une élévation du taux de l'hémoglobine (qui était à 30 %). Huit semaines après l'intervention l'état général était bon.

L'étude histologique a porté sur la rate et les ganglions du hile splénique. Il existait une fibrose nette limitant des foyers cellulaires, ceux-ci formés par des histiocytes à allure épithélioïde.

La description des lésions histologiques n'est pas très caractéristique, et une microphotographie d'un ganglion rappelle assez les lésions de la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann, qui, on le sait, est bénigne.

Le cas de Baccaredda (1939) est caractérisé par une érythrodermie associée à une mélanodermie, une tuméfaction généralisée des ganglions superficiels, une leucocytose avec augmentation des éléments réticulo-histiocytaires, enfin, histologiquement, par une prolifération généralisée d'éléments lympho-monocytaires dans la peau. Cette observation est étiquetée « réticulo-histiocytose cutanée hyperplasique bénigne avec mélanodermie ».

Au cours de l'évolution, peuvent apparaître des *complications infectieuses*, toujours graves, qui abrègent celle-ci. Parfois même l'infection masque le début clinique, elle apparaît avant les signes propres de la réticulose. C'est ainsi que l'on doit très probablement concevoir les anciennes « réticulo-endothélioses infectieuses non spécifiques » de Uehlinger. Cet auteur distinguait en effet des réticulo-endothélioses infectieuses (je dirai des réticulites spécifiques) dont la symptomatologie dépend du germe en cause, par exemple la réticulite typhique ou leishmanienne, et des réticulo-endothélioses infectieuses non spécifiques qui, quel que soit le germe causal, présentent toujours le même aspect clinique. D'après lui, cet aspect serait dû à un « terrain » spécial.

Or ce terrain spécial est celui d'une réticulose vraie non infectieuse qui, par la sidération fonctionnelle qu'elle en-

traîne, favorise l'infection. C'est une *réticulose infectée*. Un argument très démonstratif en faveur de cette thèse est mon observation de réticulite leishmanienne (cf. chap. II) : l'affection était indubitablement provoquée par les leishmania que l'on retrouvait en grand nombre, mais il existait en plus une staphylococcémie, avec embolies microbiennes multiples, qui n'imprimait pas à l'affection une allure particulière. Il n'y avait même pas de signes inflammatoires autour des embolies ! La symptomatologie clinique était spécifique du kala-azar et non de la staphylococcémie, tout comme, dans les réticuloses dites infectieuses, elle est spécifique de la réticulose et non de l'infection surajoutée.

La complication infectieuse est en général une septicémie : streptococcémie dans les cas de Akiba, de Uher, de Sacks, septicémie à germe indéterminé réalisant des abcès viscéraux multiples dans le cas de Krahn. Parfois il s'agit d'infections localisées, otites surtout chez un enfant (cas de Letterer, de van Creveld et Ter Poorten).

Je ne pourrais enfin terminer ce paragraphe sans dire un mot de l'*Influence de la thérapeutique* sur l'évolution. D'une façon générale, les résultats des interventions chirurgicales, la splénectomie entre autres, sont désastreux. Une exception est le cas précédemment cité de von Törne, mais s'agissait-il bien d'une réticulose histiomonocytaire ?

La radiothérapie donne des résultats assez variables. Tantôt elle n'agit en aucune façon. Tantôt, et il me semble que c'est l'éventualité la plus fréquente, elle détermine une diminution assez rapide du volume des organes lésés, sans que pour cela l'état général soit amélioré et l'évolution arrêtée.

Le premier malade de Sachs et Wohlwill présentait des poussées adénopathiques enrayées par les rayons X. L'évolution générale de sa maladie dura 11 ans.

Le malade de Schnabel et Custer présentait depuis quelques semaines des adénopathies cervicales qui régressèrent rapidement sous l'influence des rayons X. Mais trois mois après apparurent des adénopathies généralisées et la maladie continua son cours sans être influencée à nouveau par les rayons.

Le malade de Yoshida présentait lui aussi des adénopathies et une hépatosplénomégalie depuis 5 mois. La radiothérapie fit régresser les adénopathies mais les autres signes demeurèrent inchangés et l'évolution continua.

Dans ma première observation, le début fut marqué par de volumineuses adénopathies cervicales que la radiothérapie fit régresser très rapidement. Quelques mois après, apparition de l'hépatosplénomégalie, de l'anémie, d'une leucopénie intense, etc. Le cou resta indemne d'adénopathies. De nouvelles séances de radiothérapie firent régresser légèrement foie et rate, mais sans améliorer l'état général. Rapidement d'ailleurs le foie et la rate reprirent leurs grandes dimensions.

De même, dans mon observation n° 5, une première poussée ganglionnaire cervicale fut enrayée par les rayons X. Les ganglions disparurent. Dix-huit mois plus tard, apparition d'adénopathies axillaires et du syndrome neurologique. La radiothérapie ne modifia que peu les premières et pas du tout le second.

D'une façon générale, *il semble que les lésions au début soient très radio-sensibles* : les premières localisations, surtout si elles sont ganglionnaires, fondent rapidement et disparaissent. Mais la maladie poursuit son cours (1).

6. ETUDE HISTOLOGIQUE

Nous avons vu jusqu'à présent la diversité des formes de la réticulose histiomonocytaire. C'est cette diversité même qui est caractéristique de la maladie. Elle porte à la fois sur les modifications hématologiques, sur les manifestations cliniques générales et l'évolution. Si bien qu'il existe des formes à localisations hépatospléniques, ganglionnaires, osseuses, cutanées, etc... (toutes ces déterminations pouvant d'ailleurs se combiner), des formes leucopéniques ou leucémoïdes, des formes fébriles ou apyrétiques, des formes aiguës ou chroniques.

(1) Récemment, Lemaitre, Cornillot et Ghesquière (Société de Médecine du Nord, 20 décembre 1941) viennent de publier une observation de « lymphogranulomatose maligne » à forme tumorale axillaire, avec température élevée et altération profonde de l'état général. Le traitement radiothérapique amena en quelques jours une fonte très rapide de la tumeur et une amélioration importante. Sur ce caractère de radiosensibilité, je crois pouvoir porter le diagnostic de réticulose histiomonocytaire au début.

Cet ensemble paraît à première vue disparate. *Ce sont les modifications histologiques qui en font l'unité*, d'où l'importance particulière de l'exploration biopsique pour le diagnostic.

Ces particularités ne sont pas d'ailleurs spéciales à la réticulose histiomonocytaire, on les retrouve dans toutes les grandes réticuloses. C'est la structure histologique qui fait de même l'unité de la maladie de Hodgkin, de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, des réticuloses lipoïdiques et, à un moindre degré, de toutes les autres réticulopathies.

En effet, quel que soit l'organe lésé, quelle que soit l'évolution, c'est toujours le même aspect histologique, le même tissu de prolifération que l'on retrouve dans ces réticuloses : tissu à structure nodulaire, épithélioïde ou granulomateuse, tissu avec abondants dépôts lipoïdiques. Mais c'est dans la réticulose histiomonocytaire que la prolifération montre la plus grande pureté. *C'est la réticulose histiomonocytaire qui peut être considérée comme la réticulose la plus simple, la plus primitive dont sont dérivées toutes les autres.*

Les deux éléments principaux de cette prolifération sont l'*hyperplasie* et l'*hypertrophie* réticulo-histiocytaire. D'autres lésions élémentaires se surajoutent parfois à ces deux premières, mais leur importance est bien moindre.

**

L'hyperplasie réticulo-histiocytaire est l'élément fondamental des lésions. Elle porte à la fois sur les histiocytes et sur les cellules réticulaires; avec parfois prédominance sur l'une ou l'autre des deux formes cellulaires. Le tissu néoformé est alors constitué soit par la juxtaposition d'éléments libres, arrondis ou non mais à cytoplasme bien limité, soit par un véritable syncytium résultant de la coalescence des cellules réticulaires anastomosées.

L'hyperplasie histiocytaire donne des images très caractéristiques : l'organe atteint est infiltré par de grandes cel-

lules claires, à cytoplasme pâle, parfois vacuolaire et à gros noyau clair nucléolé. Ces éléments tranchent nettement sur le reste du tissu.

L'*hyperplasie réticulaire* (fig. 27 et 28) est d'interprétation plus difficile. Elle marque souvent le début de l'affection (cas n^{os} 1 et 3). Elle est caractérisée par une hypergenèse à la fois cellulaire et fibrillaire qui est le plus souvent prise, surtout sur coupes à congélation, pour une fibrose conjonctive banale. La distinction est cependant facile sur des coupes minces, à la paraffine, ainsi que sur des coupes imprégnées à l'argent (méthode de Perdrau) (1). Il existe encore une différence évolutive : un tissu fibreux banal ne « fondrait » pas sous l'influence de la radiothérapie comme ce tissu réticulaire.

Qu'il s'agisse d'histiocytes ou de cellules réticulaires, ces éléments présentent les mêmes caractères *cytologiques*, en particulier *nucléaires* : *le diagnostic histologique de la réticulose histiomonocytaire se fait surtout par l'étude du noyau*. Celui-ci est pâle, presque optiquement vide, avec, en son centre, un nucléole caractéristique, rougeâtre à l'hématéine-éosine. Les contours de ce noyau sont, soit réguliers, soit le plus souvent anfractueux. Les mitoses sont en outre particulièrement nombreuses.

Le tissu hyperplasié peut se présenter d'autre part sous plusieurs aspects : nappes homogènes, plus ou moins diffuses, foyers mieux limités, ou enfin éléments dissociés infiltrant l'organe atteint. Dans ce dernier cas le tissu normal et le tissu néoformé se mêlent en se dissociant l'un l'autre.

L'hyperplasie, dans certains cas, reste à l'état à peu près pur. Dans d'autres, elle s'associe à l'hypertrophie.

A l'état pur elle réalise donc un tissu néoformé caractérisé surtout par sa structure homogène : tous les éléments réticulo-histiocytaires qui le forment sont du même type, de la même dimension. Quelquefois il existe une ébauche de « polymorphisme réticulo-histiocytaire » : noyaux un

(1) Rappelons que, par cette technique, le collagène est gris-violet, alors que les fibres de réticuline sont franchement noires.

peu bourgeonnants, un peu vacuolaires, dans quelques cellules plus grosses que les autres ; mais les choses ne vont pas plus loin. C'est ce type que l'on pourrait nommer *type monomorphe*. Il est réalisé environ dans 25 % des cas non leucémoïdes et dans la majorité des « leucémies à monocytes » (1).

Les observations les plus démonstratives en sont celles d'Abrikosoff (n° 1), de Bohne et Huismans, de Roulet (n° 7), de Roussy et Oberling, de Marie, Normand, Mallet et Salet. Ce type semble, d'autre part, correspondre à la structure des « lymphoréticuloses » d'Oberling. On pourrait le nommer ainsi type Oberling.

Ce sont en général de telles formes qui peuvent être confondues soit avec la maladie de Hodgkin (Abrikosoff), soit avec les réticulosarcomes (Roulet), du fait de leur structure homogène qui rappelle un peu l'hyperplasie envahissante du réticulosarcome ou l'aspect dit « réticulaire » des lésions hodgkiniennes (2).

**

Dans la majorité des cas, non leucémoïdes, les lésions ne conservent pas cette structure hyperplasique pure : à l'hyperplasie s'ajoute l'*hypertrophie*. Comme l'hyperplasie, l'hypertrophie peut porter sur les histiocytes ou les cellules réticulaires : les éléments hypertrophiés peuvent donc se présenter sous une forme libre ou sous une forme fixe, anastomotique. Ces différences proviennent de la tension superficielle du cytoplasme.

On peut rencontrer tous les degrés dans l'hypertrophie. Il ne s'agit parfois que d'un simple *gonflement cellulaire*, avec vacuolisation cytoplasmique et nucléaire. Ainsi se for-

(1) Rappelons le « balancement » qui existe entre la prolifération tissulaire (histiocytes et cellules réticulaires) et la prolifération sanguine (monocytes). Dans l'ensemble les formes fortement monocytémiques présentent une hyperplasie tissulaire peu marquée et peu ou pas d'hypertrophie cellulaire.

(2) D'ailleurs cette dénomination est parfois justifiée, comme dans l'observation signalée dans la thèse de Foulon où des lésions de réticulose ganglionnaire coïncidaient avec des lésions hodgkiniennes dans la rate.

ment de gros éléments, de 15 à 30 μ , réticulaires ou histiocytaires avec un gros noyau clair, ovoïde et un cytoplasme clair, peu dense, paraissant parfois « en surcharge », donc ressemblant un peu aux cellules de Gaucher, mais sans que l'on puisse y déceler un produit de surcharge quel qu'il soit. Les figures 30 et 32 représentent très nettement de tels éléments.

A un degré plus avancé, apparaissent des *modifications nucléaires plus marquées*. Le noyau prend un aspect anfractueux, bourgeonnant, très caractéristique, dont les cellules de Sternberg et les mégacaryocytes peuvent donner une vague idée. Mais ce noyau reste toujours unique.

Ces éléments sont le siège de mitoses très actives et deviennent bientôt *multinucléés*. Il va sans dire que cette évolution s'accompagne de l'accroissement de la masse cellulaire, d'où la production d'éléments énormes, monstrueux, parfois gigantesques (jusqu'à 200 à 300 μ de diamètre).

Les formes jeunes, peu évoluées, les plus communes, sont des *éléments paucinuéés*, renfermant deux à cinq noyaux anfractueux et bourgeonnants, et rappelant les cellules de Sternberg ou les mégacaryocytes. Ce sont les *formes sternbergoïdes et mégacaryocytoïdes*, de taille modérée (aux environs de 30 à 50 μ).

Plus rarement, on rencontre des formes vraiment géantes, contenant un très grand nombre de noyaux anfractueux (20 à plus de 100 !). Ce sont des *plasmodes* dont les plus caractéristiques ont été décrits par Dustin et Weil dans leur cas de « réticulose syncytiale » (1).

Le malade en question fit l'objet de deux publications, l'une de Dustin (1934), l'autre de Dustin et Weil (1936). Il s'agit d'un homme de 46 ans présentant une anémie intense et un état général rapidement déficient, des œdèmes, du purpura, des hémorragies rétiniennees, une température sub-fébrile, et une hépatosplénomégalie nette. La formule sanguine était : G. R. 780.000, puis 740.000, G. B 11.200, hémoglobine 12 %, neutrophiles 74, monocytes 4, lympho-

(1) Des formations analogues ont été décrites ultérieurement par Yamaguchi et Hagio (1937), puis par Hagio (1939), sous le nom de « cellules réticulo-plasmoidéales ».

cytes 28, présence de quelques normoblastes. L'évolution ne dura que trois semaines.

L'étude histologique montra l'existence d'une infiltration splénique, hépatique et ganglionnaire. Le tissu d'infiltration était formé d'éléments très caractéristiques : « Ce sont, dans les stades initiaux, d'assez grosses cellules arrondies, à noyau globuleux, assez clair et présentant un ou plusieurs nucléoles bien nets. Ces cellules ont les caractères d'histiocytes. Elles se distinguent nettement des jeunes cellules de Sternberg, dont elles n'ont pas le cytoplasme fortement colorable, ni le ou les gros nucléoles très chromophiles. Ces cellules sont quelquefois en mitose. Elles ont une tendance très nette à s'agglutiner, puis à se fusionner de façon à former des symplastes de plus en plus volumineux pouvant atteindre près de 200 μ de longueur et renfermer 25 ou 30 noyaux sur une seule coupe à 7 μ . Ces plasmodes sont ou globuleux, ou plus habituellement de forme irrégulière et modelée sur les canaux ou les espaces intercellulaires qu'ils occupent ».

Dans mon cas n° 5, il existait de tels plasmodes énormes, mais à caractères un peu différents : plus gros encore que ceux de Dustin et Weil, les noyaux qu'ils renfermaient étaient plus petits, anfractueux, en amas « ruiniformes », et beaucoup plus nombreux, mais ne remplissant pas la totalité du cytoplasme. Dans l'élément représenté sur la figure 32, on peut compter sur une seule coupe 150 à 200 noyaux. Comme cette cellule occupait six coupes en série et que, dans chacune, on comptait autant de noyaux, elle posséderait en définitive *près de 900 noyaux !*

Il est à signaler encore que certains de ces éléments géants, mais de dimensions modérées, présentent des noyaux disposés en couronne et ressemblent ainsi à des cellules type Langhans. Ils s'en distinguent facilement par l'absence des autres éléments du follicule tuberculeux et par le caractère anfractueux des noyaux.

Ce *polymorphisme histiocyttaire*, caractérisé à la fois par l'hyperplasie et l'hypertrophie, se retrouve environ dans 75 % des cas non leucémoïdes, mais sans s'accompagner, pour la majorité, de plasmodes énormes tels qu'ils viennent d'être décrits. Ainsi en était-il dans les premiers cas connus de réticulose histiomonocytaire, ceux de Borrisowa.

Je proposerai donc d'appeler cette forme le type Borrisowa, de beaucoup le plus fréquent.

Au contraire, la présence de plasmodes n'a été constatée que dans trois cas, celui de Dustin et Weil, à évolution aiguë, et mes cas n° 4 et 5 à évolution chronique. Je proposerai de la nommer *type plasmodial* ou type Dustin-Weil.

Ainsi, la classification histologique des types de réticulose histiomonocytaire apparaît facilement :

Prolifération monomorphe	type Oberling.
Prolifération polymorphe sans plas-	
modes.	type Borrisowa.
Prolifération polymorphe avec plas-	
modes.	type Dustin-Weil.

Mais il ne faut pas croire que chaque cas ne revêt qu'un seul type histologique. Souvent les lésions sont variables et s'apparentent aux trois types. Ces variations se montrent soit dans le temps, soit dans l'espace. Il est fréquent de rencontrer des lésions monomorphes dans un organe, des lésions polymorphes dans un autre. C'est par exemple ce qui advient dans les observations de Hugonot et Sohier (1934 : « réticulosarcome et granulomatose ganglionnaire ») et de Sarrouy, Lafforgue et Amoros (1939 : « sarcomatose splénique et ganglionnaire de type histologique différent »).

★★

A côté de l'hyperplasie et de l'hypertrophie, il existe d'autres processus caractérisant d'autres types histologiques, mais beaucoup plus rares, que l'on pourrait qualifier de *formes aberrantes*.

L'apparition d'une *fibrose* n'est pas classique, mais peut parfois être observée. Dans l'observation de Wihman (1931) se rapportant à une forme chronique ayant duré 10 ans, il existait une fibrose hépatique rappelant l'aspect des cirrhoses insulaires. Dans le cas de Symeonidis (1935), la rate et la moelle osseuse présentaient des foyers fibrinoïdes, fibro-nécrotiques, à allure de nodules type Gandy-Gamna

(identiques à ceux décrits par Emile-Weil, Chevallier et Sée dans un cas de myélose mégacaryocytaire, voir le chapitre suivant), et paraissant être la cicatrice fibreuse d'un processus indéterminé. Il faut être très prudent dans l'interprétation de cette fibrose et ne pas la considérer d'emblée comme une vraie fibrose. En effet, nous avons vu que cette lésion peut être simulée par l'hyperplasie réticulaire.

L'*éosinophilie tissulaire* a été notée dans l'observation de Foot et Olcott (1934) et celle de Perez (1936). Dans mes cas 1, 2 et 4, la biopsie avait montré de même un certain degré d'éosinophilie.

La *plasmocytose tissulaire* se rencontre assez souvent, surtout dans les formes à éléments réticulo-histiocytaires hypertrophiques. Cette plasmocytose n'a d'ailleurs rien d'étonnant si l'on admet que les plasmocytes peuvent dériver des histiocytes ou des monocytes.

Enfin la forme histologique la plus intéressante est celle que l'on pourrait nommer *réticulose histiomonocytaire lipoïdique*. Cette forme rattache indiscutablement les réticuloses lipoïdiques à la réticulose histiomonocytaire. C'est une forme intermédiaire.

Dans une première série d'observations (Erber 1931, Schabad et Wolkoff 1932, Alchowsky et Funstein 1936), tous les éléments hypertrophiés contiennent quelques granulations lipoïdiques dans leur cytoplasme. La nature des lipoïdes n'a pu être déterminée avec précision.

Le cas de Ighenti (1931) est un exemple remarquable de cette forme. Il semble bien appartenir à la réticulose histiomonocytaire bien qu'étiqueté « xanthomatose généralisée ».

Il s'agit d'un enfant de 3 ans 1/2 présentant des lésions craniennes, pelviennes, ganglionnaires, spléniques, amygdaliennes, hépatiques, intestinales, cutanées et pulmonaires. Histologiquement ces lésions étaient caractérisées par un tissu monomorphe formé d'histiocytes tout différents des cellules xanthomateuses, mais à cytoplasme finement vacuolaire où les techniques appropriées décelaient quelques fines granulations graisseuses.

A côté de cette observation on peut placer un aspect ganglionnaire extrêmement caractéristique, représenté dans la fig. 29. Il s'agit d'une préparation de la collection du laboratoire de Patho-

logie générale, de provenance inconnue, et étiquetée « Hodgkin atypique ». Toute la coupe du ganglion est bourrée de grosses cellules à noyau bourgeonnant, anfractueux, nucléolé, parfois multiple, et dont le cytoplasme est très clair, vacuolaire, parfois optiquement vide. Cet aspect me paraît nettement intermédiaire entre la réticulose histio-monocytaire et les réticuloses lipoïdiques.

Dans une deuxième série, existaient simultanément des cellules réticulo-histiocytaires hyperplasiées ou hypertrophiées sans surcharge, et des cellules spumeuses, bourrées de granulations lipoïdiques, très caractéristiques. Ce sont surtout ces cas qui réalisent la transition entre les deux types de réticulose. La première observation indiscutable (1) de ce type est celle de Rietschel (1934), où coexistaient chez un enfant de 1 an, une réticulose histiomonocytaire hépatosplénique et des xanthomes cutanés. Dans le cas de Cremer (1937) existait une réticulose histiomonocytaire hépatosplénique et osseuse, avec cellules spumeuses, xanthomateuses, dans le foie, et hypercholestérolémie.

Mais deux cas sont particulièrement significatifs, celui de Wätjen (1936) et celui de Galeotti et Parenti (1937).

Le malade de Wätjen, un enfant de 6 mois, présentait des lésions typiques de xanthomatose localisées aux mâchoires, au crâne, à quelques côtes, au sternum, aux gencives, aux ganglions, au foie, aux poumons, aux surrénales et à l'hypophyse. Il s'agissait donc d'une véritable xanthomatose généralisée nommée par l'auteur « maladie de Schuller-Christian ». Mais l'enfant présentait en plus sur tout le corps de nombreuses petites papules cutanées identiques à celles qui ont été décrites plus tard, par Marie, Normand, Mallet et Salet, et qui, histologiquement, étaient constituées par une prolifération histiocytaire simple, très superficielle et sans aucune cellule spumeuse.

L'observation de Galeotti et Parenti a trait à un enfant de 8 mois, chez qui apparaissent de la fièvre, des adénopathies, un syndrome hémorragique, une hépatosplénomégalie, le tout accompagné d'une otite. Formule sanguine: monocytose. Une biopsie ganglionnaire fait porter le diagnostic de « *réticulose hyperplasique simple* » (c'est-à-dire de réticulose histiomonocytaire). La mort survient 10 mois après cette biopsie. L'autopsie révèle, non plus une réticulose

(1) Les deux cas de Mlle Freifeld (1930) étiquetés « hyperplasie à cellules lipoïdiennes et lymphogranulomatose » sont peut-être des réticuloses histiomonocytaires de cette forme. Mais la question est difficile à trancher.

hyperplasique, mais une xanthomatose généralisée avec lésions hépatospléniques, ganglionnaires, thymiques et osseuses. Il s'agit donc là d'une transformation d'une *réticulose histiomonocytaire en réticulose lipoïdique (probablement à cholestérol)*.

Ces cas sont extrêmement intéressants car ils montrent la dérivation possible des lipoïdoses à partir de la réticulose histiomonocytaire. Ils mettent aussi en évidence l'importance des lésions réticulo-histiocytaires initiales dans la détermination des lipoïdoses (1).

7. SYNTHÈSE GÉNÉRALE

Les grandes réticuloses sont des affections difficiles à décrire, du fait de la multiplicité de leurs aspects. On ne peut pas étudier d'abord une forme type et ensuite ses variations cliniques : il faut procéder à une analyse minutieuse, se lancer, sinon se perdre, dans le détail, pour essayer ensuite de regrouper les différentes manifestations dans une description d'ensemble.

La réticulose histiomonocytaire est une affection qui atteint tous les âges, depuis le nourrisson jusqu'au vieillard sans prédominance particulière pour une certaine époque de la vie. Le sexe est indifférent.

Les signes cliniques primordiaux sont l'asthénie, la fièvre, l'anémie et parfois un syndrome hémorragique. L'hépatosplénomégalie est très fréquente, mais peut manquer, de même que les adénopathies.

Les diverses localisations que nous avons étudiées peuvent se combiner entre elles de toutes les manières. Elles apparaissent toutes à la fois ou avec un certain décalage. Parfois il existe une seule localisation, parfois l'affection est complètement généralisée.

L'étude hématologique permet d'individualiser certains aspects : forme leucopénique, forme granulopénique, allure de leucémie aiguë ou de leucémie chronique.

(1) Wallgren a publié récemment une observation assez semblable aux précédentes (*American j. dis. child.*, 60, 471-500, 1940).

L'évolution est toujours fatale, la mort apparaissant soit brutalement, consécutive alors à une localisation particulière (perforation d'ulcère digestif par exemple), soit progressivement, par cachexie et déchéance physique. Mais la durée de l'évolution est très variable : quelques semaines à plusieurs années. Il existe parfois des poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Dans mes cinq cas, le début a été marqué par une poussée ganglionnaire localisée ; la radiothérapie fit tout rentrer dans l'ordre, mais quelque temps plus tard, survint une deuxième poussée radio-résistante.

Le diagnostic ne peut se faire, à l'heure actuelle, que par vérification des lésions histologiques, soit par ponction, soit par biopsie. Ce sont ces lésions histologiques qui, bien qu'assez variables, réalisent l'unité de la maladie.

Au cours de ce travail, nous rencontrerons d'autres réticuloses, la plupart mieux connues. Aucune d'entre elles n'atteint la complexité symptomatique de la réticulose histiomonocytaire, même pas la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. Toutes ces affections peuvent d'ailleurs se rattacher par certains côtés à la réticulose histiomonocytaire ; il est probable même qu'elles en dérivent. On peut présumer que si, tôt ou tard, l'unification se produit, si l'on ne décrit alors qu'une seule réticulose, ce sera la réticulose histiomonocytaire qui en constituera le type. Les autres ne seront que des formes cliniques.

Je ne pourrai mieux conclure qu'en reprenant mon affirmation du début : la réticulose histiomonocytaire « centre » toute la pathologie du mésenchyme actif.

BIBLIOGRAPHIE

402. ABRIKOSOFF. — Ueber den Begriff der « atypischen Lymphogranulomatose ». *Virchows Arch.* 275, 505-515, 1930.
403. ABT et DENENHOLZ. — Letterer-Siwe's disease. Splenohepatomegaly associated with widespread hyperplasia of non lipoïde storing macrophages, discussion of the so called REosis. *Amer. J. diseases, child.* 51, 499-522, 1936.

404. ACANFORA. — Su un caso de leucemia acuta (monocitoide ?). *Ann. med. nav. e. colon.* **41**, 916-928, 1935.
405. AKIBA (R.). — Ueber Wucherung des R.E. in Milz und Lymphknoten und ihre Beziehung zu den leukämischen Erkrankungen. *Virchows Arch.* **260**, 262-270, 1926.
406. ALCHOWSKY et FUNSTEIN. — Blastomatöse Form der REose. *Acta Cancerol.* **2**, 61-70, 1936.
407. ARINKIN. — Zur Klinik der monocytären aleukämischen Lymphadenose. *Vrachebnoe Delo*, **10**, 1926.
408. BACCAREDDA. — Reticulohistiocytosis cutanea hyperplastica benigna cum melanoderma. Beitrag zum Studium der peripheren RHosen. *Arch. f. Dermat. und Syph.* **179**, 1939.
409. BAKALOS et THADDEA. — Agranulocytose avec monocytose sanguine. *Klin. Woch.* **19**, 741, 1940.
410. BAMFORTH (J.) et KENDALL (D.). — A case of megacaryocytic myelose with paraplegia. *Acta med. scand.* **99**, 494-509, 1939.
411. BARANTCHIK. — Un cas de réticulose leucémique aiguë. *Medizinskoie Obozr.* **32**, 1928.
412. BARNEWITZ. — Leucémie atypique. *Soc. méd. de Kiel*, 24 février 1921. In *Dtsch med. woch.* **47**, 796, 1921.
413. BEAVER (D.-C.) et JOHNSON (W.-R.). — Probable unusual case of Hodgkins disease. *J. Labor Cl. Med.* **20**, 625-633, 1934.
414. BENECKE. — Ueber Reticulosarkomatose (REose sarkomatöser Art). *Virchows Arch.* **286**, 693, 1932.
415. BOCK (H.-E.) et WIEDE (K.). — Zur Frage der leukämischen REosen (Monocyten Leukämien). *Virchows Arch.* **276**, 553-586, 1930.
416. BOHNE et HUISMANS. — Beitrag zur Kenntnis der chronischen leukämischen REosen. *Virchows Arch.* **283**, 575, 1932.
417. BONNARD. — Un cas de REose. *J. Méd. Bordeaux*, **106**, 85, 1929.
418. BONNE et LODDER. — Ueber eine eigentümliche, dem Lymphogranulom und der Mycosis fungoides verwandte allgemeine Erkrankung. *Zieglers Beitr.* **83**, 521, 1929.
419. BORRISOWA. — Beitrag zur Kenntnis der Bantischen Krankheit und Splenomegalie. *Virchows Arch.* **172**, 108, 1903.
420. BOSSA. — Contributo allo studio delle affezioni sistematistiche dell apparato RE; su di un caso di esclusiva e diffusa localizzazione a carico degli endoteli dei vasi linfatici. *Policlinico* **45**, 663, 1938.
421. BOULENGER (P.). — Réticulose histiocytaire aiguë à forme maligne. *Thèse Paris* 1941.
422. BYKOWA (O.). — A propos de la réticulose. *Medizinskoie Obozr.* 1929.

423. — Zur Frage der Systemretikulose. *Virchows Arch.* **273**, 255-265, 1929.
424. — Veränderungen im weissen Blutbild infolge krankhafter Veränderungen blutbildender Organe. *Folia Haemat.* **41**, 415-427, 1930.
425. — Das RES in der Pathogenese der akuten Leukosen. *Folia Haemat.* **43**, 475-485, 1930.
426. CATHALA (J.) et BOULENGER (P.). — La réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne. *Presse méd.* **49**, 103-105, 1941.
427. — Nosologie de la réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne. *Presse méd.* **49**, 497-499, 1941.
428. CIONINI (A.) et ROTTA (C.). — Emoblastosi a decorso acuto con complessa sintomatologia nervosa. Linfogramuloma maligno o REosi. *Haematologica*, **15**, 593-631, 1934.
429. COLOMBI et ROVERSI. — REosi splenomegalica con sindrome leucemica. *Atti e Mem. d. Soc. Lombardia di Med.* **4**, 462, 1938.
430. COMBY (J.). — La REose chez les enfants. *Arch. Méd. Enfants*, **40**, 461, 1937.
431. CORONINI et RISAK. — Zur Frage der sogenannten « akuten Reticulose ». *Folia Haemat.* **45**, 171, 1931.
432. CRACIUN et CAFFÉ. — La REose comme réaction de système. *Le Sang*, **7**, 336, 1933.
433. CREMER. — Retikulose mit Leberxanthomatose. *Zentralbl. f. allg. Path.* **68**, 289, 1937.
434. CREVELD (Van) et TER POORTEN. — Infective REosis chiefly localized in lungs, bone marrow and thymus. *Arch. of diseas. in Childh.* **10**, 125-1942, 1935.
435. CUSTER et PROPP. — Aleukemic Reticulosis. Report of a case diagnosed by sternal biopsy. *Med. clin. Nord Amer.* **17**, 775-785, 1933.
436. DAMESHECK (W.). — Proliferative diseases of the RES. II. Aleukemic Reticulosis. *Folia Haemat.* **49**, 64, 1933.
437. DEBENEDETTI et FLORENTIN. — Etude des rapports entre la monocytose sanguine et le tissu RE. A propos d'un cas d'endothéliite généralisée. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 739-742, 1931.
438. DENNEWALD (F.). — Leucémies chroniques à monocytes. *Thèse Paris* 1938.
439. DERISCHANOFF. — Ueber die System-hyperplasien des RE. *Frankf. Zetschr. f. Path.* **41**, 185, 1931.
- DUSTIN (A.-P.). — Voir 290.
- DUSTIN (A.-P. et WEIL (O.). — Voir 308.
440. EMILE-WEILL (P.), PERLÈS (S.) et FOUREST. — Un cas de réticulosarcome leucémique. *Le Sang*. **13**, 937, 1939.
441. ERBER (L.). — Ueber sogenannte Retikulose mit Fettspeicherung. *Virchows Arch.* **282**, 621-629, 1931.

442. EUZIERE (J.), GUIBERT (H.-L.), FASSIO (E.), RODIER (J.) et CAZAL (P.). — Réticulose histiomonocytaire chronique à localisation nerveuse du type « réticulose syncytiale » de Dustin et Weil. *Soc. Sc. Méd. et Biol. Montpellier*, 8 janvier 1942.
443. FARRAR et CAMERON. — Monocytic leukemia with data on the individuality and development of the monocyte. *Amer. J. Med. Sc.* **184**, 763, 1932.
444. FELLER (A.) et RISAK (E.). — Zur Kenntnis des REosen. *Folia Haemat.* **43**, 377-392, 1931.
445. FIESSINGER, ALBEAUX-FERNET et LAUR. — Lymphoréticulo-sarcome. Anémie avec leucopénie granuleuse. Ulcération térébrante d'une amygdale. *Le Sang*, **13**, 441, 1939.
446. FOOT et OLCOTT. — Report of a case of non lipoid histiocytosis (REosis) with autopsy. *Amer. J. of path.*, **10**, 81-86, 1934.
447. FREIFELD (H.). — Lipoidzellige Hyperplasie bei Lymphogranulomatose. *Virchows Arch.*, **277**, 595, 1930.
448. GALEOTTI et PARENTI. — REosi iperplastica infettiva ad evoluzione granulo-xantomatosa (tipo Hand-Schüller-Christian). *Rev. Cl. pediat.*, **35**, 193-863, 1937.
449. GIFFIN et WATKINS. — Distinction between splenic anemia and subleukemic splenic REosis. *Amer. J. med. sc.*, **188**, 761-767, 1934.
450. GITTINS et HAWSKLEY. — Reticulo-endotheliomatosis, ovarian endothelioma and monocytic (histiocytic) leukemia. *J. of Path. and Bact.*, **36**, 115-131, 1933.
451. GOLDZIEHER (M.A.) et HORNICK (O.S.). — Reticulosis. *Arch. of path.*, **12**, 773-783, 1931.
452. GOLDSCHMID (E.) et ISAAC (S.). — Endothelhyperplasie als Systemerkrankung des hämatopoietischen Apparates, zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Splenomegalia. *Dtsch. Arch. f. Klin. med.*, **138**, 291, 1922.
453. GOYLE, VASUDEVAN et KRISHNASWANY. — Dermal Reticulosis of obscure nature. *Arch. Derm. syph.*, **36**, 998-1007, 1937.
454. GRENFT, LEVENT et ISAAC-GEORGES. — Trois cas de leucémie aiguë à monocytes chez l'enfant. *Bull. Soc. Med. Hép.*, 1352, 1932.
455. GUIZZETTI. — Zur Frage den infektiös-bedingten Systemerkrankungen des REN Apparats im Kindesalter. *Virchows Arch.*, **282**, 194, 1931.
456. GUGLIELMO (di). — Istioleucemia splenomegalica (così detta leucemia linfatica a tipo splenico). *Bull. Soc. med. Chir. Catania*, 390, 1937.
457. HAGIO (K.). — Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Gewebshyperplasie der blutbildenden Organe. II. Monocyten Leukämie. *Acta sch. med. un. Imp. Kioto* **23**, 113, 1939.

458. — Id IV. Lymphadenose, Lymphosarkomatose. *Jap. J. of med. sc. V. Pathology*, **4**, 131-150, 1939.
- Id. V. Retikulosarkomatose, Mycosis fungoides und Lymphogranulomatose. *Id.* **4**, 151-175, 1939.
460. HAINING (R.B.), KIMBALL (T.S.) et JAMES (O.W.). — Leukemic sinus reticulosis (monocytic leukemia) with intestinal obstruction; report of case with partial autopsy. *Arch. of Int. Med.*, **55**, 574-591, 1935.
461. HARBITZ. — REoses and Reomas. *Acta path. et microb. scand.*, **26**, supplément 32-48, 1936.
462. HENSCHEN. — A propos des réticuloses. *Ann. anat. path.*, **8**, 915, 1931.
463. HENSEL. — Some affections of the RES. *Med. Journ. and rec.*, **299**, 1927.
464. HITTMAYER (A.). — Zur Frage der sogenannten REosen. *Folia Haemat.*, **37** 321-376, 1928, **89** 248-264 1929, **44** 20-29, 1931.
465. HÖRHOOLD (K.). — Zur Frage der REosen unter besonderer Berücksichtigung eines Falles von aleukämischer REose. *Virchows Arch.*, **299**, 686, 1937.
466. HSIANG. — Leucémie monocytique aiguë. Relation de 2 cas en Chine. *The Chinese Med. J.*, **57**, 240, 1940.
467. HUGONOT (G.) et SOHIER (R.). — Reticulosarcome et granulomatose ganglionnaire. *Bull. Ass. Fr. Cancer*, **23**, 456-486, 1934.
468. IGHENTI (W.K.). — Zur Frage der allgemeinen granulomatösen Xanthomatose. *Virchows Arch.*, **282**, 583-612, 1931.
469. JANBON (M.), CHAPTAL (J.), SARRAN (R.) et CAZAL (P.). — Réticulose histiomonocytaire subaiguë à forme d'abord ganglionnaire, puis hépatosplénique. *Soc. Sc. méd. et biol. Montpellier*, 30 janvier 1942.
470. KLOSTERMEYER. — Ueber eine sogenannte aleukämische Réticulose mit besonderer Beteiligung des Magen-Darmkanals. *Zieglers Beitr.*, **93**, 1-10 1934.
471. KOCH. — Considérations cliniques sur la REomatose. *Münch. med. Woch.*, **87**, 692, 1940.
472. KRAHN (H.). — RE-reaktion oder « REose » (Dritte leukämieforme). *Dtsch. Arch. f. Klin. med.*, **152**, 179-201, 1926.
473. LAGRANGE (H.). — Dystrophie lacunaire gommeuse des os du crâne de nature tuberculeuse. *Bull. Acad. Med.*, **124**, 74, 1941.
474. LAPIÈRE. — Un cas de granulome éosinophilique. *Bull. Soc. dermat. Syph.*, **1479**, 1937.
475. LESZLER. — Ein Fall von REose mit Knochenveränderungen. *Röntgenprax.* **10**, 467-471, 1938.
476. LETTERER (E.). — Aleukämische Réticulose (Ein Beitrag zu den proliferativen Erkrankungen des RES). *Frankf. Z. Path.*, **30**, 377-394, 1924.

477. LÉVY. — Anémie subleucémique à monocytes. Etiologie tuberculeuse probable. Atteinte massive du poumon et absence de B.K. dans les crachats. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1604, 1933.
478. LOESCH. — Acute leukemia REosis. *Arch. Path.*, **18**, 922-923, 1934.
479. LUCHERINI. — Leucemia acuta monocitica o REosi leucemica. *Minerva Med.*, 1933.
480. LUPU et BRAUNER. — Etude d'un cas de REose et considérations générales sur cette maladie. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Bucarest*, **17**, 117-134, 1935.
481. LYNCH. — Cutaneous lesions associated with monocytic leukemia and REosis. *Arch. Derm. Syph.*, **34**, 775-796, 1936.
482. MARCHAL, BARGETON et MAHOUDAU. — Sur huit cas de leucémie chronique à monocytes. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1467, 1933.
483. — LEMOINE et BLOCH-MICHEL. — Leucémie chronique à monocytes sans splénomégalie ni adénomégalie. *Le Sang*, 694, 1934.
484. MARIE (J.), NORMAND (E.), MALLET (R.) et SALET (J.). — La REose cutanée et pulmonaire apyrétique du nourrisson. Variété clinique nouvelle de REose. *Presse Méd.*, **49**, 1146-1149, 1941.
485. MATTEI. — Leucosarcosi e REosi. *Clin. Med. Ital.*, **63**, 537-559, 1932.
486. MERKLEN et WOLF. — Leucémies à monocytes. *Rev. de Méd.*, **149**, 1928.
487. MONTGOMERY et WATKINS. — Monocytic leukemia : cutaneous manifestations of Naegeli and Schilling types : hemocytologic differentiation. *Arch. of Int. Med.*, **60**, 51, 1937.
488. NIENHUIS (J.H.). — Sarcoma of skin and granuloma fungoides. *Med. Tijdsch. Geneesk.*, **2**, 2644-2650, 1926. Voir aussi : Sarkom der Haut und Granuloma fungoides d'emblée. *Zeitsch f. Krebsf.*, **24**, 450-458, 1927.
489. NORDENSON (N.). — REosis. *Acta path. mic. Scand.*, **10** supplément 255, 1933.
- OBERLING et GUÉRIN. — Voir 314.
490. OSGOOD. — Monocytic leukemia. Report of six cases and review of 127 cases. *Arch. of Int. med.*, **59**, 931, 1937.
491. OSGOOD et LYGT. — Monocytic leukemia with report of 2 cases. *J. of Labor, and Clin. Med.*, **18**, 612, 1933.
492. PARKS. — Kasuistisches zur Frage des REose. *Zieglers Beitr.*, **94**, 245-275, 1934.
493. PENZOLD. — Ueber die Retikuloße als eine Systemerkrankung des R.E.A. *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.*, **180**, 88-98, 1937.

494. PELLARIN. — Les leucémies aiguës à monocytes. *Thèse Paris*, 1937.
495. PEREZ. — Systematisierte Retikulogranulomatose der hämatopoëtischen Organe mit starker Beteiligung der Leber. *Zieglers Beitr.*, **97**, 22-40, 1936.
496. PLUM (P.) et THOMSEN (S.). — Three cases of monocytic leukemia. *Acta Med. Scand.*, **97**, 578-595, 1938.
497. REICH. — A case of aleukemic REosis. *M. Rec.*, **144**, 84, 1936.
498. REINSTORFF. — Atypische Lymphogranulomatose. *Frankf. Zeitsch. f. Path.*, **38**.
499. RESCHAD (H.) et SCHILLING (V.). — Ueber eine neue Leukämie durch echte Uebergangsformen (Splenozytenleukämie). *Münch. Med. Woch.*, **60**, 1981, 1913.
500. RIETSCHEL. — Lipoidgranulomatose und REose. *Scritti med. in onore Jemma*, **2**, 1093-1098, 1934.
501. RICHTIE et MEYER. — REosis. *Arch. of Path.*, **22**, 729-737, 1936.
502. ROBB-SMITH. — Reticulosis and reticulosarcoma. Histologic classification. *J. of Path.*, **47**, 457, 1938.
503. ROSS. — The pathology of the reticular tissue, illustrated by two cases of reticulosis with splenomegaly and a case of lymphadenoma. *J. of Path. Bact.*, **37**, 311-329, 1933.
504. ROULET (F.). — Weitere Beiträge zur Kenntnis des Retothelsarkoms des Lymphknoten und anderer lymphöiden Organe. *Virchows Arch.*, **286**, 702, 1932.
505. ROUSSY (G.) et OBERLING (Ch.). — Akute, wahrscheinlich infektiöse, aleukämische Retikulose bei einem Säugling. *Wiener Med. Woch.*, **84**, 407-413, 1934.
506. SACHS (F.) et WOHLWILL (F.). — Systemerkrankungen des REA und Lymphogranulomatose. *Virchows Arch.*, **264**, 640-668, 1927.
507. SACKS (M.S.). — Systematised proliferation of the RES (REose). *Arch. of Path.*, **26**, 676, 1938.
508. SANNICANDRO. — REosi leucemica con manifestazione purpuriche papulose ed ecchimotiche. *Haematologica*, **15**, 1934.
509. SARROUY, LAFFORGUE et AMOROS. — Sarcomatose splénique et ganglionnaire de type histologique différent chez un arabe paludéen. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 28 avril 1939.
510. SCHABAD et WOLKOFF. — Ueber aleukämische Retikulose und ihre blastomatöse Form. *Zieglers Beitr.*, **90**, 285, 1932.
511. SCHILLING (V.). — *Med. Klin.*, **22**, 1926.
512. SCHNABEL et CUSTER. — Aleukemic Reticulosis. *Med. Clin. North. Amer.*, 737-749, 1933.
513. SCHULTZ (A.), WERMBTER (F.) et PUHL (H.). — Eigentümliche granulomartige Systemerkrankung des hämatopoëtischen Apparates (Hyperplasie des REA). *Virchows Archiv.*, **252**, 519-549, 1924.

514. SCOTT et ROBB-SMITH. — Histiocytic medullary Reticulosis. *The Lancet*, **237**, 194, 1939.
515. SEDAT. — Un cas de REose leucémique (leucémie à monocytes). *Schweiz. Med. Woch.*, **232**, 1935.
516. SÉZARY (A.). — Une forme cutanée de la réticulose aiguë maligne. *Presse méd.*, **49**, 800-803, 1941.
517. — La réticulomatose cutanée. *Soc. Dermat. Syph.*, 11 décembre 1941.
518. SÉZARY (A.), BOLGERT et BOULENGER. — Réticulomatose cutanée (1^{er} cas). *Soc. Dermat. Syph.*, 11 décembre 1941.
519. SÉZARY et BOUVRAIN. — Erythrodermie avec présence de cellules monstrueuses dans le derme et le sang circulant. *Bull. Soc. Dermat. Syph.*, **254**, 1938.
520. SÉZARY et CALLEROT. — Granulomatose cutanée. *Bull. Soc. dermat. Syph.*, **193**, 1940.
521. SÉZARY, DUCOURTIOUX et BOLGERT. — Réticulomatose cutanée (second cas). *Soc. dermat. Syph.*, 11 décembre 1941.
522. SÉZARY, HOROWITZ et MASCHAS. — Erythrodermie avec présence de cellules monstrueuses dans le derme et dans le sang circulant (second cas). *Bull. Soc. Dermat. Syph.* **395**, 1938.
523. SÉZARY et LÉVY-COBLENTZ (M.). — Granulomatose cutanée papuleuse profonde. *Bull. Soc. Dermat. Syph.*, **123-127**, 1940.
524. SIGNORELLI. — REosi spleno-epatica ad impronta megacariocitica. *Bull. Soc. Med. chir. Catania*, **3**, 717-730, 1935.
525. SIWE. — Die REose, ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien. *Zeitschr. f. Kinderh.*, **55**, 212, 1933.
526. STERNBERG. — Lymphogranulomatose und REose. *Erg. Path.* **30**, 1-76, 1936.
527. SWIRTSCHESKAJA (B.). — Ueber leukämische REose. *Virchows Arch.*, **267**, 456-476, 1928.
528. SYMEONIDIS. — Die infektiös bedingte sogenannte REose im Lichte der Gewebsallergielehre. *Virchows Arch.*, **296**, 497-534, 1935.
529. SYDENSTRICKER et PHINIZY. — Acute monocytic leukemia: a case with partial autopsy. *Amer. J. Med. Sc.*, **184**, 770, 1932.
530. TERPLAN (K.). — Ueber akute aleukämische Retikulose. *Zentralbl. Path.*, **48**, 69-77 et 96-106, 1930.
531. TERPLAN (K.) et MITTELBACH (M.). — Beitrag zur Lymphogranulomatose und andere eigenartigen verallgemeinerten Granulomen der Lymphdrüsen. *Virchows Arch.*, **271**, 759-866, 1929.
532. TÖRNE (Von). — Beitrag zur Frage der REosen. *Zieglers Beitr.*, **100**, 364, 1938.

533. TSCHISTOWITSCH (Th.) et BYKOWA (O.). — Retikulose als Systemerkrankung der blutbildenden Organe. *Virchows Arch.*, **267**, 91-105, 1928.
UEHLINGER. — Voir 322.
534. UGRIUMOW (B.). — Ein Fall von akuter REose. *Zentralbl. f. Path.*, **42**, 103-105, 1928.
535. UHER. — Ein Beitrag zu den REosen. *Virchows Arch.*, **289**, 504, 1933.
536. UNGAR. — Ein Fall von subleukämischer lymphocytärer REose mit Uebergang in REales Sarkom des Humerus. *Zieglers Beitr.*, **91**, 59, 1933.
537. VARADI (S.). — Reticulo-lympho-leucosarcomatose (avec lymphadénose). *Le Sang*, **13**, 1, 1939.
538. WALTHER et STROCKA. — Akute leukämische REose unter dem Bilde einer Lymphosarkomatosis cutis. *Arch. f. dermat.*, **166**, 699, 1932.
539. WASSILJEFF. — Eine eigenartige Form der Knochenmarksystemerkrankung mit Osteosklerose. *Virchows Arch.*, **271**, 134, 1929.
540. WATJEN (J.). — Beitrag zur Kenntnis des Morbus Schüller-Christian. *Zieglers Beitr.*, **96**, 443-465, 1936.
541. WAYSON et WEIDMANN. — Aleukemic Reticulosis: an additional member of the group of so called cutaneous lymphoblastoma. *Arch. Dermat. Syph.*, **34**, 755-774, 1936.
542. WECHTL. — Unter dem Bilde einer aplastischen Anämie verlaufende Wucherungsvorgänge des Gefäßbindegewebes (sogenannte REosen). *Virchows Arch.*, **292**, 401, 1934.
543. WEISSENBACH. — Leucémie chronique à monocytes avec manifestations cutanées (monocytodermies). *Bull. Soc. Med. Hôp. Paris*, 1658, 1934.
544. WEISSENBACH, BOURDILLON, MARTINEAU et DAVID. — Leucémie aiguë à monocytes. *Le Sang*, 371, 1933.
545. WIHMAN. — Fall von REose. *Virchows Arch.*, **282**, 181, 1931.
546. WRIGHT et NORRIS. — Leucemic REosis. *Arch. of Path.*, **24**, 626, 1937.
547. WYSCHEGORODZEWA. — Zur Frage der monocytären Leukämie. *Folia Haemat.*, **38**, 1929.
548. — Zur Aetiologie der REosen. *Folia Haemat.*, **53**, 253-265, 1935.
549. YAMAGUCHI (Y.) et HAGIO (K.). — Eine atypische polymorphzellige Lymphosarkomatosis. *Gann.*, **31**, 546-554, 1937.
550. YOSHIDA. — Ueber ein Sektionfall der sog. REosis (Reticulomatosis Ogata). *Gann.*, **10**, 132-141, 1936.
551. ZOLEZZI (G.). — REosi sistematica acuta aleucemica. *Clin. Med. Ital.*, **68**, 131-147, 1937.

CHAPITRE V

LES RETICULOSES HISTIOMONOCYTAIRES

b) Formes associées

- I. *Réticulo-thrombocytoplastose : L'observation unique de Hagio. Commentaires. Place nosologique.*
- II. *Réticulo-myéloses érythroblastiques : a) Considérations générales sur les syndromes érythroblastiques. b) La réticulose érythroblastique avec mégacaryocytose. c) La réticulose érythroblastique sans mégacaryocytose.*
- III. *Autres réticulo-myéloses : Leucémies à mégacaryocytes, myélose érythroleucémique, réticuloses myéloblastiques.*
- IV. *Réticulo-lymphoses.*

Les affections que nous allons étudier dans ce chapitre sont autant de preuves des relations étroites qui unissent le mésenchyme actif aux éléments sanguins. Ces deux systèmes sont atteints, s'hyperplasient et, selon les cas, les lésions prédominent sur l'un ou sur l'autre. Les réticuloses histiomonocytaires associées à des altérations sanguines sont représentées par une gamme d'affections reliant d'une façon continue les réticulopathies aux hémopathies, et il existe de nombreux syndromes que l'on peut rattacher soit à l'un, soit à l'autre de ces deux groupes.

Dustin propose de distinguer dans ses « réticuloses pures », homologues de nos réticuloses histiomonocytaires, trois groupes qu'il nomme : réticuloses histiocytaires pures, histio-mégacaryocytaires et histio-syncytiales. Nous avons vu que le premier et le troisième de ces groupes peuvent être réunis et classés parmi les formes pures des réticuloses histiomonocytaires. Le deuxième groupe de Dustin fera

partie des formes associées dont il constituera le type. Autour de lui se rangeront d'autres cas, moins connus et beaucoup plus rares.

Au cours de leur prolifération, les histiocytes et les monocytes peuvent se transformer en éléments thrombocytoformateurs, les thrombocytoplastes. D'où l'individualisation de la *réticulose thrombocytoplastique* ou *réticulo-thrombocytoplastose* (un seul cas connu actuellement).

D'autre part, sans que la transformation se fasse directement, il existe des cas où prolifération réticulo-histiocytaire et prolifération hématopoïétique se produisent simultanément. Les différents types se classent selon la lignée hématopoïétique atteinte.

Etant donné l'existence de deux tissus hématopoïétiques absolument distincts : le tissu myéloïde et le tissu lymphoïde, il est logique de distinguer les réticuloses avec réaction myéloïde, ou *réticulo-myéloses*, et les réticuloses avec réaction lymphoïde, ou *réticulo-lymphoses*. Parmi les premières qui présentent des types beaucoup plus variés, s'individualisent nettement les cas avec réaction myéloïde à caractère plutôt érythroblastique, les *réticulo-myéloses érythroblastiques*.

Ainsi, ce chapitre sera divisé en quatre paragraphes :

- La réticulo-thrombocytoplastose,
- Les réticulo-myéloses érythroblastiques,
- Les autres réticulo-myéloses,
- Les réticulo-lymphoses.

1. RETICULO-THROMBOCYTOBLASTOSE

Au cours d'une série d'études sur les « hyperplasies tissulaires des organes hématopoïétiques », Hagio (1939) décrit un cas d'une affection qu'il nomme *thrombocytoplastose*, et qui soulève de nombreux problèmes. Cette observation étant, à l'heure actuelle, unique, je vais l'exposer, en la résumant quelque peu.

Fillette de 1 an et 7 mois.

a) *Données cliniques* (résumées dans le texte). — 11 mois avant l'admission, nombreuses papules autour de l'ombilic, qui s'étendent quelques jours plus tard sur tout le corps. 6 mois après éruption morbilliforme. Dans la dernière période de l'éruption, adénopathie de l'aîne droite qui bientôt s'ouvre, mais ne guérit pas complètement. Puis des adénopathies généralisées apparaissent. Admission à l'hôpital le 18 mai 1937.

Foie : demi-travers de doigt. Rate : deux travers de doigt. Adénopathies sous-maxillaires, axillaires et inguinales. Papules disséminées sur la tête, le tronc et les extrémités, de taille miliaire, avec au centre une vésicule ou une pustule. Sur le visage et le ventre, elles sont confluentes, eczématiformes. Cœur normal. Poumons : sibilants et ronflants. Température 37-38°. Traitement : lumière solaire et rayons X.

Hémogramme : G.R. 3.000.000. Hb : 50 %. G.B. 23.500. Eosinophiles 0,4. Neutrophiles : 87,6. Lymphocytes : 9,4. Monocytes : 2. Le 26 septembre 1937 : exitus.

Diagnostic clinique : « *eczéma et lymphosarcomatose* ».

Durée totale de la maladie : 6 mois.

b) *Données anatomiques*. — Etat de dénutrition. Pétéchies aux extrémités inférieures et supérieures. Taches cutanées disséminées, brun jaunâtre, de taille miliaire, d'apparence lardacée, visibles sur tout le corps. Rate : 67 gr. Foie de volume normal : 350 gr. Thymus de volume normal, mais, à la coupe, parsemé de taches jaunâtres miliaires. Cœur et poumons normaux. Un abcès dans l'amygdale droite. Adénopathies multiples.

c) *Constatations histologiques*. — Foie : dégénérescence graisseuse. Appareil lymphatique du tube digestif : normal. Rate : follicules petits et atrophiques. Hyperplasie des cellules réticulaires, mobilisation d'éléments à noyau réniforme. Pas d'autres éléments. Légère hémosidérose. Sinus congestionnés à la périphérie des foyers de réticulose. Ganglions (cervicaux, axillaires, mésentériques) : fibrose de la capsule, follicules élargis. Forte hyperplasie des cellules réticulaires, à l'état libre ou non, analogue à celle de la rate. « Gitterfasern » épaissies. Thymus : bouleversement structural. Hyperplasie réticulaire généralisée. Pas de cellules lymphoïdes. L'aspect général est celui d'un réticulosarcome, dans lequel on trouve des cellules géantes isolées particulières. Les cellules hyperplasiées ont le même aspect cytologique que celles de la rate et des ganglions. Moelle osseuse : forte myélopoïèse, érythro-poïèse normale. Mégacaryocytes en nombre légèrement augmenté. Myélogramme : myéloblaste 3,7; promyélocytes 23,1; myélocytes 24,7; métamyélocytes 12,4; polynucléaires 13,2; éosinophiles 1,3; lymphocytes 8; plasmocytes 5,2; normoblastes 6,7; monocytes 1,7; 1 mégacaryocyte pour 150; 1 cellule réticulaire pour 200. Le type de moelle est donc le type promyélocytaire-myélocytaire qui se voit

fréquemment dans les réactions myéloïdes des enfants. La moelle osseuse ne se comporte donc pas comme les ganglions et la rate. *Peau* : grosse infiltration de cellules d'aspect monocytaire, foyers hémorragiques.

d) *Etude cytologique* des frottis de la rate, des ganglions et du thymus. Les cellules néoformées, réticuloïdes ou monocytoïdes peuvent se classer en 4 formes : 1° noyau elliptique, finement réticulé, 2 nucléoles bleu clair, protoplasme bleu ciel non granulaire, noyau : 8 à 9 μ , protoplasme : 16 à 18 μ — 2° noyau réniforme, nucléoles colorés intensément. Le protoplasme présente, en regard de l'encoche nucléaire, des granulations azur ou une plage azur. Taille du noyau et du protoplasme comme précédemment — 3° noyau mature mais plus petit, nucléoles inapparents, protoplasme plus basophile avec des champs azurophiles. Taille du protoplasme 20 à 23 μ — 4° plages azurophiles remplissant tout le protoplasme. Entre ces quatre formes il existe des intermédiaires. Le deuxième type serait, d'après l'auteur, constaté au cours de la vie embryonnaire chez des fœtus de 3 mois. Le noyau de ces cellules ne montre jamais les lobes caractéristiques des mégacaryocytes. L'apparition des champs azurophiles dans le protoplasme peut être considéré comme une formation de plaquettes. En définitive, ces cellules peuvent être regardées comme des éléments thrombocytogénétiques, c'est-à-dire des « thrombocyto blasts ».



L'observation qui vient d'être rapportée a suscité, au Japon, de nombreuses publications de la part de Hagio, d'Amano, et d'Akagi et Hagio (1939). Elle mérite quelques commentaires.

Ses caractères cliniques sont essentiellement ceux d'une réticulose histiomonocytaire aleucémique : adénopathies multiples, splénomégalie, température subfébrile, anémie progressive avec quelques phénomènes hémorragiques, pas de modification de la formule leucocytaire, évolution subaiguë (6 mois à partir de l'apparition des adénopathies). Un point intéressant, et sur lequel Hagio ne semble pas avoir insisté, est l'existence d'une localisation cutanée, et surtout la précession nette de cette localisation sur les autres manifestations. Les premières papules sont apparues 11 mois avant le début apparent de la maladie. Le rapprochement se fait immédiatement avec le cas de Sézary, réticulose histiocytaire typique avec localisation cutanée, où les lésions

cutanées précédèrent de cinq ans le début apparent de la maladie.

Le point évidemment le plus important du travail de Hagio est la description de ses thrombocyto blasts. L'individualisation de ces cellules en tant qu'éléments thrombocyto-formateurs paraît incontestable (voir première partie, chapitre II, § 3).

Le mode de formation des thrombocyto blasts a aussi été nettement mis en évidence. Leurs cellules-mères sont les cellules réticulaires de la rate et des ganglions, la moelle osseuse et le tissu myéloïde ne participent pas à leur formation. Sur ce point, Hagio est formel : « ...das reticulo-endothelial System als Mutterboden dieser Thrombocyto blasten anzusehen ist », « ...die plättchenbildenden Zellen in keiner direkten Beziehung zu den myeloischen Zellen stehen ». Cette origine les rapproche donc, dans une certaine mesure, des mégacaryocytes, bien que ce soient des éléments tout différents, par leur taille et par la structure de leur noyau. Hagio constate lui-même que leurs formes jeunes (stade I des thrombocyto blasts et mégacaryoblastes jeunes) ont une ressemblance nette, quand il décrit ainsi ses éléments au premier stade : « Die Mononuklearzellen mit feinretikulärem Kern und basophilem Protoplasma, die man auf den ersten Blick für Uebergang zu Reticulumzellen begriffene Megakaryoblasten hält ». On pourrait donc considérer ces thrombocyto blasts comme provenant en définitive d'une déviation d'une mégacaryopoïèse hétérotope (1) (la mégacaryopoïèse normotope, médullaire, étant normale). Ces faits sont en accord avec l'opinion que j'ai soutenue de l'origine multiple des plaquettes sanguines (voir 1^{re} Partie, Chap. II, § 3).

(1) Il est possible que, comme pour les mégaloblastes, qui sont une forme embryonnaire de l'érythropoïèse, les thrombocyto blasts représentent une forme embryonnaire de la thrombopoïèse. Deux arguments militent en faveur de cette interprétation : 1° La constatation par Hagio de thrombocyto blasts au stade 2 dans l'hémopoïèse fœtale (3^e mois); 2° Le fait que les éléments thrombocytoformateurs des vertébrés inférieurs se rapprochent davantage des thrombocyto blasts que des mégacaryocytes.



Reste à étudier la position nosologique de cette observation. Elle peut être rapprochée de quatre affections déjà connues : réticulosarcomatose, mégacaryocytose, lymphogranulomatose et histiocytose.

Hagio élimine le rapprochement avec la réticulosarcomatose (1). S'il existait quelques analogies cliniques, les caractères anatomiques et cytologiques étaient différents. Tout au plus pourrait-on penser, d'après Hagio, à une « histiomonocytose présarcomateuse » d'Aschoff, mais ce groupe est actuellement en démembrement (il comprend un certain nombre de réticuloses).

On peut éliminer aussi la mégacaryocytose (ou myélose aleucémique mégacaryocytaire, qui sera étudiée au paragraphe suivant). Bien que thrombocytoplastes et mégacaryocytes appartiennent probablement à la même lignée, les aspects en sont essentiellement différents. D'autant plus que dans la myélose aleucémique mégacaryocytaire, une poussée érythroblastique s'associe toujours à la poussée mégacaryocytaire. Notons cependant une analogie, la *systématisation extra-médullaire* de la prolifération.

Les rapports avec la lymphogranulomatose sont peut-être plus nets, si l'on tient pour exacte la théorie de Medlar, pour qui cellules de Sternberg et mégacaryocytes sont des éléments identiques. Cependant cette théorie est loin d'être admise par la majorité des auteurs et, même en l'admettant, deux constatations séparent la lymphogranulomatose (qui est, au sens de Medlar, une mégacaryoblastose) et la thrombocytoplastose : l'uniformité de la prolifération thrombocytoplastique, et la différence morphologique nette qui existe entre thrombocytoplaste et mégacaryoblaste.

Au contraire, les relations du cas décrit par Hagio et de la réticulose histiomonocytaire sont beaucoup plus évidentes : même allure clinique générale, même prolifération

(1) Nous avons d'ailleurs vu au chapitre précédent ce qu'il fallait penser de la réticulo-sarcomatose.

monomorphe, homogène, même origine enfin des éléments hyperplasiés (origine réticulaire). Les thrombocyto blasts de Hagio peuvent être considérés comme des histiocytes, ou des cellules histiocytaires, thrombocyto gènes (1).

2. RETICULO-MYELOSES ERYTHROBLASTIQUES

Il ne s'agit plus ici, comme précédemment, de la transformation totale des éléments hyperplasiés en éléments hémopoïétiques. Il existe simplement une *association proliférative*. On retrouve donc dans les organes lésés ou le sang (s'il s'agit de formes leucémiques) des représentants de ces deux groupes côte à côte.

L'individualisation des réticuloses érythroblastiques ne s'est pas faite au cours de l'étude des réticuloses. Ces affections étaient déjà classées dans les maladies du sang. Elles sont d'ailleurs à la frontière des réticulopathies et des hémopathies et se placent dans l'un ou l'autre de ces deux groupes selon la nature de l'hyperplasie prédominante.

Parmi les maladies du sang, on classe les cas qui nous intéressent ici dans le grand groupe des *érythroblastoses*. Malheureusement, ce groupe est la bouteille à l'encre de l'hématologie (ou plutôt une des nombreuses bouteilles à l'encre). Aussi allons-nous nous efforcer d'y jeter un coup d'œil d'ensemble avant d'aborder l'étude plus particulière des réticuloses érythroblastiques.

a) CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES SYNDROMES ÉRYTHROBLASTIQUES

Comme les leucoblastoses qui sont caractérisées par la prolifération excessive, l'« emballement », des cellules

(1) On serait peut-être en droit de classer l'observation de Hagio parmi les réticuloses histiomonocytaires pures. En effet, il n'existe pas une prolifération associée au sens propre du mot, mais seulement une évolution spéciale des histiocytes. Toutefois, cette observation restant unique, il semble préférable de lui donner une place à part, au moins en attendant de nouveaux travaux.

jeunes de la lignée blanche, les érythroblastoses consistent dans la prolifération excessive des cellules jeunes de la lignée rouge. Il faut d'ailleurs ajouter immédiatement, dans leur définition, à côté de ce phénomène d'*hyperplasie*, le phénomène d'*anaplasie* (di Guglielmo) caractérisé par l'arrêt de maturation des éléments hyperplasiés. Une représentation imagée de ces deux processus est donnée par un moteur qui tourne « à vide » (anaplasie) et s'emballe (hyperplasie). Il est même probable que le « primum movens » est l'anaplasie. Les éléments blancs (dans les leucoses) ou rouges (dans les érythroblastoses) n'arrivant pas à maturation, les organes hémopoïétiques sont activés par des processus encore ignorés de nous (1), d'où hyperplasie. Quoi qu'il en soit, l'hyperplasie ainsi déterminée peut se faire sur place (hyperplasie normotope) ou dans d'autres organes (hyperplasie hétérotope); enfin, elle peut s'accompagner ou non du passage dans le sang des éléments hyperplasiés (états « leucémiques » ou « aleucémiques » au sens large du mot).

Cette définition, basée sur les processus d'hyperplasie et d'anaplasie, exclut immédiatement du groupe des érythroblastoses, ce que l'on a appelé les « érythroblastoses secondaires, réactionnelles », caractérisées uniquement par l'hyperplasie, et qui aboutissent à la production d'éléments rouges normaux (2). Le type de ces érythroblastoses secondaires ou simplement hyperplasiques, est représenté par toutes les poussées érythroblastiques consécutives à une déglobulisation périphérique (hémorragies graves, hém-

(1) Ces processus ont été étudiés d'une façon générale par Cannon, sous le nom d'« homéostasie » (ensemble des actions tendant à conserver à un être vivant sa « constance »). (Voir Cannon : L'homéostasie Guillon, Paris 1930). L'homéostasie n'est d'ailleurs qu'un cas particulier de la loi la plus générale qu'ait pu concevoir l'esprit humain, celle de Lechatelier : « dans un système, toute variation dans un sens entraîne des actions provoquant une variation en sens inverse ». Cette loi s'applique aussi bien au domaine physique (loi magnétique de Lenz), au domaine chimique (loi de la température de Van't Hoff), qu'au domaine biologique (homéostasie de Cannon).

(2) Si l'on se base sur les conceptions de Gowers-Pagès, le terme exact qui conviendrait pour de telles affections est celui d'« érythroblastites ».

lyse). Ce processus est poussé à son maximum dans l'anémie gravissime aiguë type Lederer-Brill, qui peut souvent être confondue avec les érythroblastoses vraies, à cause de l'intensité de sa réaction érythroblastique.

Parmi les *érythroblastoses vraies, ou érythroblastoses hyperplasiques et anaplasiques*, quatre groupes s'individualisent immédiatement :

1° *Erythroblastoses familiales ou constitutionnelles* (1) Comme leur nom l'indique, elles font partie de ces affections plus ou moins héréditaires que l'on nomme « familiales » ou « raciales ». Elles relèvent d'autre part d'un phénomène anaplasique particulier qui n'est pas le blocage évolutif des érythroblastes, mais leur malformation. Il s'agit donc d'une « *malformation constitutionnelle des globules rouges* ». Ces affections peuvent apparaître soit dans la période périnatale, soit plus tard. Parmi les *érythroblastoses périnatales* (dénomination de Lehndorff), on comprend l'anasarque fœto-placentaire, l'ictère grave familial du nouveau-né, l'anémie grave du nouveau-né. Le second groupe, ou *érythroblastoses de l'enfant*, englobe à son tour la maladie hémolytique familiale, l'anémie à cellules falciformes des enfants nègres, enfin l'anémie méditerranéenne de Cooley. Toutes ces affections sont des érythroblastoses pures, sans réticulose, et font partie des maladies du sang.

2° *Erythroblastose par carence*. — Il s'agit là d'un phénomène anaplasique presque pur dont la pathogénie est connue (carence en « facteurs anti-anémiques »), et qui est réalisé dans l'anémie de Biermer (nommée encore anémie pernicieuse ou mégaloblastose).

3° *Erythroblastose avec réticulose et mégacaryocytose*. — Cette affection a été décrite sous des noms très divers : myélose aleucémique mégacaryocytaire (Favre, Croizat et Guichard), réticulose histio-mégacaryocytaire (Dustin),

(1) Pour de plus amples détails sur ces affections, qui ne font pas partie de cette étude, consulter les articles de Lehndorff, de Lelong, de Péhu, de Péhu et Noël.

érythroblastose chronique de l'adulte (Emile-Weill). La diversité de ces dénominations provient des trois processus qui s'associent : réticulose, mégacaryocytose et érythroblastose. L'hyperplasie est ici le plus souvent hétérotope (hépatosplénique).

4° *Erythroblastose avec réticulose sans mégacaryocytose*. — Elle s'oppose à la précédente par l'absence de mégacaryocytose, et par sa systématisation normo- et hétérotope. Elle a reçu les noms de myélose érythémique, d'érythromyélose aiguë, de maladie de di Guglielmo.

En définitive, seules nous intéressent ici les deux dernières formes. La troisième est typiquement une réticulopathie, alors que la quatrième est déjà une maladie du sang, homologue de la leucémie aiguë et où la réticulose passe au second plan.

b) LA RÉTICULOSE ÉRYTHROBLASTIQUE AVEC MÉGACARYOCYTOSE

Cette affection avait déjà été entrevue par Rathery (1902) et par Donhauser (1908) lorsqu'elle a été décrite par Hirschfeld (1914), sans être cependant individualisée; cet auteur la rattachait aux leucémies myéloïdes. Ce sont Favre, Croizat et Guichard (1932-1934) qui en ont tracé les grandes lignes telles que l'on doit actuellement les concevoir, sous la dénomination de « *myélose aleucémique mégacaryocytaire* ». Leur mémoire fut basé à la fois sur des observations personnelles et sur un ensemble de cas déjà publiés, tant à l'étranger qu'en France. Parmi ceux-ci citons quelques précurseurs : Firket et Campos (1921), Dubinskaja (1928), Gaudier et Houcke (1930) et bien d'autres encore.

Depuis, les observations se sont multipliées (on en compte aujourd'hui une trentaine) ainsi que les revues générales. Les plus importants travaux sont ceux de Carnot, Caroli et Brisson (1935), de Chini (1936), de Dustin (1938), de Waitz et Warter (1938), et enfin de Lindeboom (1938).

Signalons enfin que d'autres auteurs ont étudié le même sujet, mais sous une dénomination différente, celle d' « *érythroblastose chronique de l'adulte* » (Emile-Weil et ses élèves).



Le *tableau clinique* de la myélose aleucémique mégacaryocytaire (ou réticulose érythroblastique avec mégacaryocytose) est peu caractéristique. Il se rapproche beaucoup de celui de la réticulose histiomonocytaire.

L'évolution étant en général longue, le début est progressif, marqué par une altération de l'état général (asthénie, amaigrissement) qui s'installe peu à peu. Il existe parfois dès ce moment des douleurs de l'hypocondre gauche, dues à la splénomégalie, pouvant être soit continues et sourdes, soit paroxystiques et violentes.

La période d'état se caractérise par des signes généraux (asthénie intense, amaigrissement, pâleur, rarement fièvre), mais surtout par l'hépatosplénomégalie. Le foie est augmenté de volume, mais modérément. Au contraire, la rate est énorme, dépassant souvent l'ombilic. Elle est dure, indolore et lisse. Dans quelques cas, on a constaté des adénopathies.

L'évolution est fatale, mais le plus souvent lente. Et c'est là le caractère clinique qui oppose cette affection à l'érythromyélose aiguë, bien qu'il y ait des exceptions. La faiblesse générale s'accroît progressivement, mais avec des périodes de rémission. La splénomégalie augmente peu à peu. La durée générale est de une à quatre années, parfois plus. Elle est souvent abrégée par une splénectomie intempestive.

Il est cependant des cas, plus rares, où l'évolution est aiguë, et qui, pour cela, ont été plus ou moins confondues avec l'érythromyélose (1).

(1) L'observation de Mouriquand et Wenger (1941), rapportée sous le nom d'érythromyélose aiguë, trouverait peut-être mieux sa place ici, du fait de la présence dans la rate et le foie de mégacaryocytes typiques.



Le *syndrome hématologique* est évidemment de la plus haute importance pour le diagnostic.

1° *Le sang* présente des modifications assez variables selon les cas. L'anémie est constante, légère ou plus rarement intense (surtout dans les cas à évolution aiguë). Le nombre des globules blancs est tantôt élevé, tantôt abaissé, ces deux éventualités se présentant à peu près avec la même fréquence.

Bien que cette affection soit, comme son nom l'indique, « aleucémique », il est fréquent de constater dans le sang le passage d'éléments jeunes de la série blanche ou rouge. Quelques cas ont été décrits où figure la myélémie, en particulier celui de Villa où cette myélémie est devenue « leucémique » après splénectomie. On peut aussi observer dans le sang des érythroblastes (normoblastes normochromes ou basophiles), en nombre variable.

Enfin, dans de rares observations, la série réticulo-histocytaire sanguine était elle-même atteinte, d'où monocytose (cas de Florentin, Girard et Picard). Parfois même, le diagnostic est éclairé, dès l'examen sanguin, par la constatation d'un petit mégacaryoblaste.

2° Le *myélogramme*, dans la forme classique, fournit un élément négatif de la plus grande valeur : l'absence de toute réaction pathologique. La ponction sternale ne ramène en général qu'un liquide identique à du sang. Parfois même le liquide obtenu paraît plus pauvre en cellules que le sang.

3° La *ponction splénique* fournit la clef du diagnostic. Elle met en évidence la *métaplasie myéloïde de la rate*, marquée par l'apparition dans le splénogramme de tous les éléments du tissu myéloïde. La lignée myéloblaste-myélocyte-granulocyte est donc représentée, mais ce qui prime c'est d'une part la lignée érythroblastique, d'autre part la lignée mégacaryocytaire. Comme éléments caractéris-

tiques de la première, on trouve des promégalo blasts, des mégalo blasts et des normo blasts en quantité énorme. Comme éléments de la seconde, on rencontre des mégacaryo blasts et des mégacaryocytes à tous les stades de leur développement.

C'est l'association érythro blasts + mégacaryocytes dans la rate qui constitue le signe pathognomonique de cette affection.

4° La ponction du foie montre aussi, comme dans la rate, une *métaplasie myéloïde*, avec les mêmes éléments : myélocytes, érythro blasts et mégacaryocytes.

**

Les données anatomo-pathologiques confirment et complètent celles de l'examen hématologique. Favre, Croizat, et Guichard en donnent une description devenue classique.

D'après ces auteurs, les lésions sont constituées par l'association de trois processus :

1° Une *réaction myéloïde* généralisée ou parcellaire, portant sur les deux séries érythrocytaire et granulocytaire.

2° Une *mégacaryocytose tissulaire*, plus intense que ne le laisserait supposer la réaction myéloïde. Ces mégacaryocytes s'observent dans la rate, le foie, parfois les ganglions, les poumons et les reins. Ils sont identiques aux mégacaryocytes normaux de la moelle osseuse.

3° Des *figures de réticulose* caractérisées par l'hyperplasie des réticulums et des réticulo-endothéliums spléniques ou hépatiques. Les mégacaryocytes se formeraient d'ailleurs aux dépens de ces éléments hyperplasiés.

Ces lésions élémentaires se rencontrent abondamment et de façon constante, dans le couple spléno-hépatique, où elles réalisent des *foyers de métaplasie myéloïde hétérotopes*. Dans quelques cas, on les rencontre dans les ganglions (Speroni et Llambias).

Par contre, il existe habituellement une *hypoplasie myé-*

loïde normotope. La moelle osseuse contient peu d'éléments et présente parfois des plages d'aplasie totale. Ce fait distingue la myélose aleucémique mégacaryocytaire de l'érythromyélose, bien qu'il existe des exceptions (myélose mégacaryocytaire avec hyperplasie médullaire, érythromyélose avec aplasie médullaire).

L'histogénèse des lésions qui viennent d'être décrites est assez discutée : faut-il voir dans les foyers myéloïdes néoformés la conséquence d'une prolifération *in situ* ou la conséquence d'une « embolisation » ? Les avis sont partagés, surtout en ce qui concerne l'origine du tissu myéloïde proprement dit (myélocytes et érythroblastés). L'accord semble s'être fait pour les mégacaryocytes : la majorité des auteurs les fait dériver des cellules réticulaires. Aussi Lindeböom va-t-il jusqu'à proposer la dénomination d' « endothéliose hémopoïétique hépato-liénale » (« endothéliose » étant pris au sens de « réticulose »).

**

Quelques observations s'écartent du type général qui vient d'être décrit et réalisent *des formes anatomo-cliniques* particulières.

La *forme aiguë* a été observée par quelques auteurs (Firket et Campos 1921, Speroni et Llambias 1929, Olmer et Paillas 1935, probablement Mouriquand et Wenger 1941). La durée totale est de deux à quatre mois. L'érythroblastémie et la myélémie sont parfois importantes. Le diagnostic d'avec l'érythromyélose aiguë est plus difficile : il est basé sur l'absence, inconstante d'ailleurs, d'une forte érythroblastémie, sur l'aplasie ou l'hypoplasie médullaire, inconstantes aussi, mais surtout sur la présence des mégacaryocytes dans le foie et la rate.

La *forme hémorragique* a été décrite par Florentin, Girard et Picard (1937) à propos d'un cas atypique qu'ils ont observé : myélose mégacaryocytaire chronique avec monocytose sanguine, hématomésés, et pauvreté en érythroblas-

tes des foyers myéloïdes métaplasiés. Le syndrome hémorragique, plus ou moins marqué, se retrouve d'ailleurs dans d'autres cas (Hugonot et Sohier 1935, Dechaume, Croizat, Girard et Guinet 1941).

Un autre type qu'il faut bien connaître est la myélose aleucémique mégacaryocytaire avec *hyperplasie médullaire*, la moelle présentant une grosse activité soit dans ses trois séries, rouge, blanche et mégacaryocytaire, soit uniquement dans la dernière. De tels cas ont été décrits par Speroni et Llambias (1929), Gaudier et Houcke (1930), Waitz et Warter (1938). L'opposition n'est d'ailleurs pas formelle; divers auteurs ont signalé l'hétérogénéité de la moelle osseuse, bien mise en évidence par les ponctions : la plupart des ponctions ne ramènent que du sang, certaines cependant ramènent un tissu riche en éléments cellulaires (1). Il est d'ailleurs fréquent d'obtenir, par intoxication saponinique, des myéloses mégacaryocytaires au cours desquelles la moelle montre des plages d'hyperactivité intriquées avec des zones d'aplasie (2).

Enfin quatre observations particulières doivent être citées. Celles de Hewer (1927), de Wolf (1932), et de Dechaume, Croizat, Girard et Guinet (1941), avec *ostéosclérose*, laissent entrevoir une pathogénie possible (sclérose médullaire primitive, métaplasie myéloïde vicariante). Celle d'Olmer et Paillas (1935), présente quelques particularités anatomiques : mégacaryocytes en nombre réduit, *importance de l'hyperplasie réticulaire*.

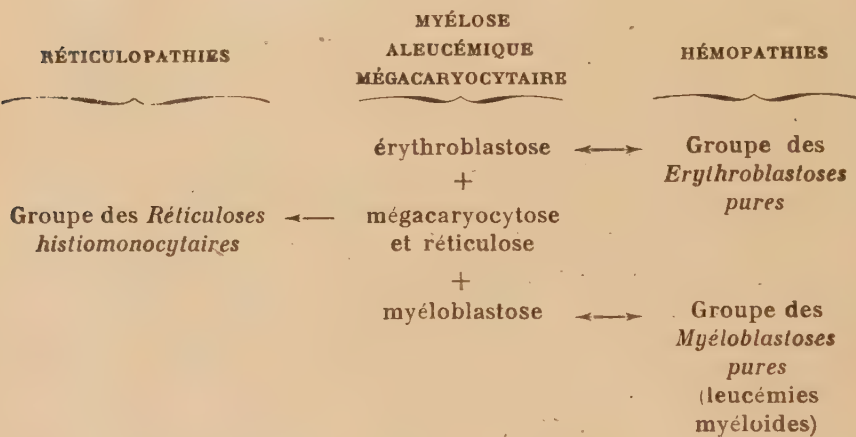
**

La myélose aleucémique mégacaryocytaire apparaît ainsi comme placée au carrefour des leucémies, des érythroblastémies et des réticuloses histiomonocytaires. Son

(1) Dans un cas que j'ai pu observer grâce à M. le Professeur Janbon, une première ponction sternale avait ramené un tissu très riche en éléments des trois lignées ; une seconde n'avait ramené que du sang.

(2) Le cas de Waitz et Warter présente d'ailleurs une moelle osseuse où les zones d'hyperplasie alternent avec des zones de sclérose.

importante *position nosologique* a été bien mise en évidence récemment par Waitz et Warter. Cette affection est en effet constituée par l'association de trois processus qui, pris chacun isolément, se retrouvent dans d'autres types morbides. Le schéma suivant situera la question plus nettement qu'une longue dissertation :



Dans le cadre de la myélose aleucémique mégacaryocytaire, il existe cependant des variétés faisant la transition avec les groupes précédents, selon la prédominance de l'un ou l'autre de ces trois processus.

Un cas intéressant est celui où prédomine l'érythroblastose. Le syndrome clinique est le même, mais l'érythroblastémie est plus importante, de même que la prolifération érythroblastique dans le foie et la rate. Il s'agit alors de la même affection, mais se présentant sous un aspect légèrement différent, c'est l'*érythroblastose chronique de l'adulte* décrite par Emile-Weill et ses élèves (voir par exemple les publications récentes de : Emile-Weill et Perlès (1938), Demole et Guye (1938), Giraud, Casabianca et Pagani (1939), Duvoir et Pollet (1941).

Un autre rapprochement, quoique plus discutable, peut encore être fait : si l'on admet la théorie de Medlar, myélose aleucémique mégacaryocytaire et maladie de Hodgkin

sont des affections voisines. Un seul argument peut être proposé en faveur de cette hypothèse : Medlar considère la maladie de Hodgkin comme une mégacaryoblastose avec hyperplaquettose, et, récemment, Duvoir et Pollet rapportent une observation d'érythroblastose chronique de l'adulte avec hyperplaquettose monstrueuse. L'argument a cependant peu de poids et ce rapprochement ne doit être mentionné qu'avec de grandes réserves.

**

On ne connaît évidemment que peu de choses sur l'*étiologie* de cette affection. Seules sont permises quelques hypothèses.

Le problème d'une *origine infectieuse* peut être soulevé à propos de quelques observations. C'est ainsi que, dans le cas de Gaudier et Houcke, une infection staphylococcique (furunculose) précède la myélose. Cependant c'est l'origine tuberculeuse qui semble devoir être discutée le plus souvent.

Des lésions bacillaires peuvent être mises en évidence dans le cas de Firket et Campos, dans un des deux cas de Favre, Croizat et Guichard, mais surtout dans ceux de Hugonot et Sohier, et d'Emile-Weil, Chevallier et Sée. Ces deux dernières observations sont particulièrement instructives : dans la rate, au milieu des lésions caractéristiques, on trouve des nodules pathologiques de divers types. Les uns sont du type Gandy-Gamna, les autres d'un caractère différent, avec centre nécrosé caséiforme. Au milieu de ces derniers, Hugonot et Sohier purent mettre en évidence des *bacilles de Koch incontestables*.

Signalons enfin le cas de Giraud, Casabianca et Pagani, où il s'agissait d'un sujet syphilitique, régulièrement traité depuis neuf ans.

L'hypothèse de l'*origine toxique* n'en repose pas moins sur de sérieux arguments. A part l'observation de Firket et Campos, où l'on pouvait soupçonner l'action d'une intoxi-

cation benzolique, ces arguments sont surtout d'ordre expérimental.

Il est en effet facile de réaliser expérimentalement des myéloses mégacaryocytaires. Firket et Campos ont ouvert la voie dans cette direction, par leurs expériences au moyen de *saponine*, chez des lapins. Leurs travaux ont été confirmés ensuite par de nombreux auteurs (Gandolfo 1925, Wuyts 1931, Gillot 1935). Ces expériences sont d'ailleurs faciles à reproduire. Voici, à titre d'exemple, un protocole expérimental d'intoxication par la saponine.

Lapin B 3 : Intoxication par la saponine. — Lapin pesant 1.850 grammes. Il reçoit 56 mgr. de saponine en injections intraveineuses, échelonnées comme suit : 8 mgr. (dissous dans 2 cc. de solution physiologique) le 24 octobre 1940, puis 12 mgr. les 25, 26, 28 et 29. Le 29 octobre 1940 il ne pèse plus que 1.600 gr. (perte de poids de 250 gr. en six jours). Le 30 octobre 1940, il est sacrifié, d'ailleurs en très mauvais état.

Examen macroscopique : hémorragies multiples dans l'un des poumons. Grosse hémorragie entre un lobe hépatique et la partie du péritoine qui le recouvre.

Examen microscopique (fig. 33 et 34) :

Sang. — Promyélocytes et myélocytes 8. Polynucléaires 41. Hémocytoblastes 6. Mégaloblastes 8. Normoblastes 23. Lymphocytes 9. Monocytes 8.

Rate. — Foyers d'érythroblastes, de myélocytes et de mégacaryocytes. Grosse hypertrophie du réticulum. Pourcentage des éléments : hémocytoblastes 5, promyélocytes et myélocytes 25, polynucléaires 1, lymphocytes 11, monocytes 2, macrophages 1, mégacaryocytes 3.

Foie. — Métaplasie myéloïde avec infiltration d'érythroblastes, de myélocytes et de mégacaryocytes. Par endroits, quelques symplastes histiocytaires (identiques à ceux de Dustin).

Moelle sternale. — L'aspect est très variable selon les régions de la coupe. Il y a des zones hémorragiques, des zones en dégénérescence et des zones en hyperactivité. Le nombre des mégacaryocytes est normal, mais l'on rencontre surtout des formes en dégénérescence hyperchromatique. Pourcentage des éléments (en zone d'hyperactivité) : hémocytoblastes 10, mégaloblastes 21, normoblastes 9, myéloblastes 6, myélocytes 41, polynucléaires 7, histiomonocytes 4, lymphocytes 2.

Poumons. — Zones hémorragiques ; quelques rares mégacaryocytes dans les capillaires.

Surrénales. — Quelques placards hémorragiques.

Reins. — Structure normale.

Il faut donc retenir dans ce cas : 1° la métaplasie myéloïde de la rate et du foie, avec mégacaryocytes, ce qui concorde avec les données de Firket et Campos; 2° la présence dans la moelle osseuse de zones dégénérées, hémorragiques ou en hyperactivité. La moelle hyperactive ne représente environ qu'un tiers de la totalité.

Selon Firket et Campos, la myélose mégacaryocytaire ainsi provoquée est purement réactionnelle, secondaire à la destruction périphérique des hématies, des leucocytes et des plaquettes par la saponine. Cette opinion est peut-être à reviser, maintenant que l'on connaît les *propriétés caryoclastiques*, donc « *anaplasiantes* » de la saponine (Chodkowski 1939). L'anaplasie, comme dans les leucémies et les érythroblastoses, entraînerait l'hyperplasie. Ces vues sont confirmées par l'action identique de la *colchicine* (Dustin et Lits).

Il existe cependant des processus analogues, mais secondaires et réactionnels, déterminés expérimentalement, soit par injection de sérum anti-plaquettes (Bianchini 1925), soit après défibrination du sang par saignées successives et réinjections de sérum (Firket 1922). Mais il est probable que si elles sont identiques, les réactions obtenues ainsi relèvent d'une interprétation tout à fait différente. Dans le même ordre d'idées, signalons l'observation d'Emile-Weil, Isch-Wall et Perlès où des hémorragies répétées déclenchèrent la reviviscence d'une érythropoïèse hépatique.

c) LA RÉTICULOSE ÉRYTHROBLASTIQUE SANS MÉGACARYOCYTOSE

Contrairement à la précédente, cette affection est caractérisée par son *évolution le plus souvent aiguë, par l'atteinte à la fois médullaire et hépato-splénique, enfin par l'absence de mégacaryocytose*. Elle a reçu les dénominations diverses d'*érythémie aiguë*, d'*érythromyélose aiguë*, de *myélose érythémique*, de *maladie de di Guglielmo*.

Parmi les nombreuses publications auxquelles elle a donné lieu, je ne citerai que les travaux récents de di Gu-

glielmo (1938), de Baserga (1938), de Mme de Rodellec du Porzic (1938), de Péhu (1939) et de Picard (1941).

Cliniquement, l'érythromyélose aiguë est marquée par une évolution rapide (de quelques jours à deux mois), fatale, avec *fièvre constante et progressive*, mais irrégulière. L'asthénie est profonde et progressive. Il existe constamment un *syndrome hémorragique* (du type hémogéno-hémo-philique). L'examen montre une *hépatomégalie* modérée et une grosse *splénomégalie*.

L'anémie est toujours intense (moins de 3 millions) et elle a le même caractère de progressivité que l'asthénie et que la fièvre. *C'est l'examen d'un frottis de sang qui donne le diagnostic*. Il existe en effet dans le sang de nombreux éléments anormaux. Ceux-ci appartiennent pour la plupart à la série rouge : érythroblastes le plus souvent basophiles, proérythroblastes, para-érythroblastes (avec dégénérescence nucléaire). Leur nombre varie entre les limites de 600 à 250.000 et ce sont en majorité des normoblastes. A côté des précédents, il existe d'autres éléments anormaux mais d'origine réticulo-histiocytaire, et qui ont été décrits sous des noms très variables (hémohistioblastes, cellules réticulaires, endothéliales ou histioïdes, monocytes). Il faut d'ailleurs signaler que les descriptions des différents auteurs ne concordent pas toujours. Le nombre de ces éléments est parfois important (jusqu'à 50 % des leucocytes).

L'étude des différents organes, par ponction, biopsie, ou examen nécropsique, met en évidence les deux mêmes processus fondamentaux que dans le sang :

1° La *prolifération érythroblastique* est extrêmement intense, normotope et hétérotope. La moelle est en grosse activité. Le foie et la rate présentent des foyers nets érythroblastiques. Parfois même on retrouve cette prolifération dans les follicules lymphoïdes de la rate ou des ganglions.

2° L'*hyperplasie réticulo-histiocytaire* se montre surtout dans la moelle osseuse, où les hémohistioblastes et les cellules histiocytaires abondent. Dans la rate, le réticulum est fortement hypertrophié, ainsi que les cellules de Kupffer

dans le foie. Malgré cette hyperplasie, il ne se forme jamais d'éléments du type mégacaryocytaire. Ceux-ci sont même en nombre réduit dans la moelle osseuse.

A côté de la myélose érythémique classique, il existe des formes plus ou moins atypiques⁽¹⁾, mais extrêmement rares. C'est ainsi que, d'après Picard, il existe trois observations indiscutables de *myélose érythémique mégaloblastique* et une seule de *myélose érythémique avec aplasie médullaire*. Cette dernière d'ailleurs nous intéresse ici particulièrement car elle peut prendre la valeur d'une forme de transition avec la myélose aleucémique mégacaryocytaire aiguë. Plus fréquente serait enfin la *forme subaiguë*, de durée plus ou moins influencée par la thérapeutique.

Comme la myélose aleucémique mégacaryocytaire, l'érythromyélose aiguë se trouve être un type intermédiaire entre d'autres affections. Elle s'apparente avec les réticuloses, les érythroblastoses pures, et surtout avec les leucoses.

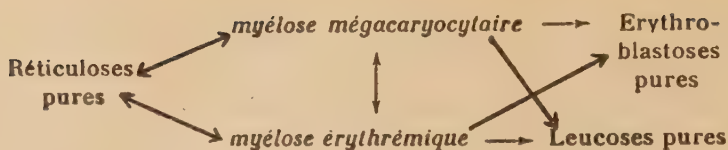
Il existe en effet des cas intermédiaires entre érythromyélose et leucoses. Di Guglielmo a même pu proposer la classification suivante :

Myéloses	{	myélose érythémique (érythromyélose);
		myélose érythroleucémique ;
		myélose leucémique.

D'ailleurs érythromyélose et myélose mégacaryocytaire, bien que répondant à des types très différents, peuvent parfois entrelacer leurs cadres. La première est classiquement aiguë, avec hyperplasie médullaire, mais il existe des formes subaiguës et des formes avec aplasie médullaire. De même la seconde est classiquement chronique, avec aplasie médullaire, mais il existe des formes aiguës et des formes avec hyperplasie médullaire.

En définitive, on peut concevoir les parentés des réticuloses érythroblastiques selon le schéma suivant :

(1) Parmi ces formes, on pourrait peut-être ranger le cas de Giraud, Bert, Desmonts et Pariselle, étiqueté « réticulo-sarcome », mais caractérisé par une forte érythroblastose sanguine et splénique, et le passage dans le sang d'éléments anormaux.



3. AUTRES RETICULO-MYELOSES

Comme le groupe précédent, celui-ci marque une transition progressive avec les hémopathies. Selon la prédominance de la réticulose ou de la myélome, le cas sera rangé soit dans les réticulopathies, soit dans les hémopathies. C'est dire le caractère artificiel de cette différenciation.

Aussi envisagerai-je ici à la fois les « réticuloses avec myélome » au sens strict, et les « myélomes avec réticulose » (1).

Les formes de réticulo-myélome qui vont être étudiées sont au nombre de trois. Les deux premières réalisent la transition avec les précédentes. Ce sont les *leucémies à mégacaryocytes* qui se relie à la myélome aleucémique mégacaryocytaire, et la *myélome érythro-leucémique avec réticulose* qui se rattache à la maladie de di Guglielmo.

Le troisième est formé par les réticulo-myélomes avec prolifération de la série myélocytaire, ce sont les *réticuloses myéloblastiques*.

**

Les *leucémies à cellules géantes*, ou mieux, à *mégacaryocytes* se rattachent à la myélome aleucémique mégacaryocytaire. On peut se les représenter comme des myélomes mégacaryocytaires (et érythroblastiques) leucémiques (au lieu d'être aleucémiques), et où la mégacaryocytose est noyée dans une importante prolifération myéloïde. Ce sont

(1) Ne font évidemment pas partie de ces groupes les cas de leucémie au cours de laquelle on constate des aspects de réticulose secondaire à une infection surajoutée (cas de Uher) ou à la destruction cellulaire. Seuls seront envisagés les cas de deux proliférations primitives.

donc des *leucémies myéloïdes avec mégacaryocytose*, subaiguës ou chroniques. Ces cas sont rares, peut-être d'ailleurs parce que les examens histologiques complets ne sont pas fréquents au cours des leucémies myéloïdes. Ils ont été décrits par di Guglielmo (1923), Goroncy (1924), Petri (1925), Barth (1925), Körner (1926), Boros et Korenyi (1931), enfin plus récemment par Matthoeus (1938), qui en rapporte deux observations.

Les mégacaryocytes ou les mégacaryoblastes se retrouvent dans les organes paramyéloïdes (foie et rate), parfois dans d'autres (ganglions, poumons, surrénales, reins), et dans le sang circulant. Les premiers auteurs qui s'occupèrent de la question pensèrent à des « embolies », mais il s'avère à l'heure actuelle que ces éléments se forment sur place, aux dépens des cellules réticulaires. C'est en particulier l'opinion de Körner, de Boros et Korenyi et de Matthoeus.

**

La *myélose érythroleucémique* a été individualisée par di Guglielmo comme forme intermédiaire entre sa myélose érythrémique et la myélose leucémique. Elle a donc pour substratum des phénomènes d'hyperplasie et d'anaplasie portant à la fois sur la série blanche et la série rouge. Il existe, en plus, comme dans la myélose érythrémique, une forte prolifération réticulo-histiocytaire associée.

Nous pourrions prendre comme exemple le cas publié par Massobrio et Giacchero (1936) de myélose érythroleucémique aiguë, dont voici l'observation très résumée :

Femme de 30 ans. Anémie, hémorragies génitales et gingivales depuis une quinzaine de jours. Splénomégalie. Urobilinurie. Formule sanguine : G.R. 1.720.000, G.B. 7.000, Hb 25 %, présence de myéloblastes, de mégalocytes et d'érythroblastes à tous les stades. Temps de coagulation : 17'. Temps de saignement : 1 heure. On pratique une splénectomie qui entraîne une certaine rémission des hémorragies génitales. Quinze jours après, reprise des hémorragies, pleurésie droite, apparition de nodules dans le derme. Deux mois après : exitus.

Autopsie : présence dans tout le tissu conjonctif de cellules géantes histiocytaïres et hyperplasie réticulaire dans la moelle osseuse.

Signalons encore que di Guglielmo rapproche de sa myélose érythroleucémique l'anémie splénique infantile type von Jacksch-Hayem-Luzet.

★★

Après les deux formes intermédiaïres précédentes, nous en arrivons aux *réticuloses myéloblastiques* vraïes, caractérisées par l'association d'une réticulose et d'une prolifération de myéloblastes (typiques ou non) et à évolution en général aiguë. Ces cas rentrentaient donc dans le cadre composite des leucémies aiguës.

Une observation très caractéristique en a été rapportée par Waitz et Hoerner (1938) sous la dénomination de « syndrome agranulocytaire avec myéloblastémie et prolifération réticulo-endothéliale médullaire, viscérale et oculaire ». En voici le résumé :

Etat anémique depuis deux mois, avec angine et petites adénopathies. Hémogramme : G. R. 1.300.000, G. B. 5.200, HB 30 %. Plaquettes 90.000. Neutrophiles 14. Eosino. 3, métamyélocytes 1, myélocytes 1, promyélocytes 2, myéloblastes et cellules indifférenciées 32, monocytes 4, lymphocytes 42, cellules réticulo-endothéliales 1. Biopsie de la moelle : 11 % de grandes cellules réticulaires, à protoplasme volumineux, à noyau arrondi ou ovalaire, parfois multiples et granulations azurophiles. Examen du fond d'œil : papille pâle à contours flous, avec hémorragies péripapillaires. Mort rapide à la suite d'une poussée thermique à 40°6.

Autopsie : présence de gros éléments réticulaires dans la moelle, la rate et les papilles oculaires. Prolifération myéloblastique dans la moelle et la rate. Foie subnormal.

Cette observation représente donc une *réticulose myéloblastique typique avec granulopénie* (il est préférable de réserver le terme d'agranulocytose aux états d'aplasie médullaire pure). La prolifération réticulo-histiocytaire est ici au premier plan ; elle est marquée par l'apparition de cellules géantes histiocytaïres (différentes des mégacaryocytes).

Le cas d'Ewald (1923) se rapproche du précédent, mais la myéloblastose y est plus accusée :

Homme de 60 ans, sub-fébrile, malade depuis trois semaines. Splénomégalie. Sang : G.R. 1.250.000, HB 22 %, G.B. 15.000. Neutrophiles 1, lymphocytes 4, monocytes 0,25; cellules souches pathologiques 94,75; 2 normoblastes pour 100 G.B. Autopsie : forte hyperplasie réticulaire et myéloblastique dans la rate, le foie, la moelle osseuse, le cœur, les reins, les surrénales et les testicules.

Afin de bien montrer les transitions insensibles qui relient les réticuloses myéloblastiques aux leucoses pures, je citerai un autre exemple⁽¹⁾ assez superposable au précédent, mais où la réticulose passe au second plan : il s'agit donc d'une *myéloblastose avec réticulose* (ou plutôt leucoblastose puisqu'il s'agit de cellules souches atypiques, riedériformes).

Homme de 20 ans, hospitalisé dans le service du professeur Rimbaud, présentant depuis 6 jours des gingivorragies et une asthénie progressive.

Sang : G.R. 1.400.000, G.B. 5.300, neutrophiles 11, puis 3 %, prédominance de grandes cellules mononucléées du type cellule de Rieder.

Myélogramme : cellules de Rieder 79, myélocytes et métamyélocytes 2, polynucléaires 1, lymphocytes 14, érythroblastes 4.

Autopsie : prolifération de myéloblastes riedériformes dans la moelle osseuse, le foie, la rate et les ganglions. Prolifération uniquement médullaire d'une autre cellule indifférenciée (micromyéloblaste ?). Réticulo-histiocytose splénique, hépatique et ganglionnaire.

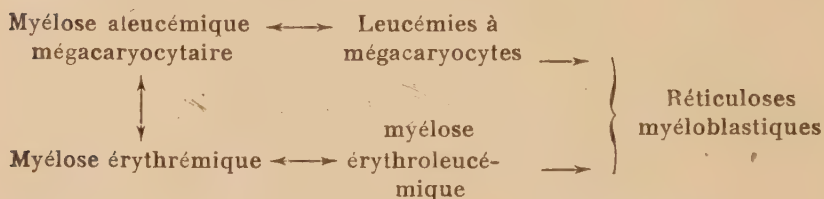
Dans ce cas, la prolifération réticulo-histiocytaire est beaucoup moins importante, localisée au foie, à la rate, mais surtout aux ganglions, où elle prend l'aspect d'une hyperplasie histiocytaire simple dans les sinus.

L'on voit en définitive que le cadre des réticulo-myéloses se superpose d'une façon assez étroite à celui des « hémoblastoses » au sens large (érythroblastoses et leucoses).

(1) Ce cas va être publié en détail incessamment (Rimbaud, Serre et Cazal).

D'aucuns pourraient croire que les deux groupes se confondent et que, dans toutes les leucémies, existent plus ou moins marquées des altérations réticulo-histiocytaires. Il n'en est cependant rien : dans la majorité des leucémies, le mésenchyme actif est intact. La démonstration en a d'ailleurs été donnée par Storti et de Filippi qui ne constatèrent aucune lésion réticulo-histiocytaire au cours de leucémies expérimentales des poules.

Il existe dans les réticulo-myéloses, comme dans les leucémies au sens large, des formes de transition entre les formes érythroblastiques et les formes leucoblastiques. Le schéma suivant résume tous ces types :



4. RETICULO-LYMPHOSES

Les réticulo-lymphoses, ou réticuloses lymphoblastiques, se séparent totalement des précédentes. L'hyperplasie porte ici sur le tissu lymphoïde et les rétothéliums lymphoïdes ou paralymphoïdes. Dans le premier cas, l'affection se rapproche assez des leucémies lymphoïdes, dans le second elle prend l'allure des réticuloses nodulaires à systématisation paralymphoïde (mycosis fongoïde).

Parmi les *réticulo-lymphoses à systématisation lymphoïde*, les plus fréquentes ne sont en réalité que des leucémies lymphoïdes auxquelles se superpose une réticulose. Les lésions sont alors presque uniquement ganglionnaires et sanguines. Ce sont par exemple le cas de Richter (1928), celui de Loesch (1933), celui de Raybaud et Jouve (1937),

deux de Cioni (1938), enfin celui de Wienbeck (1938). Mais les deux proliférations sont indépendantes et il n'y a pas transformation d'une forme en l'autre, ainsi que le fait remarquer Loesch.

Par contre le cas de Duvoir, Poumeau-Delille et Wolfromm (1941) se rapproche plus des réticuloses histiomonocytaires que des leucémies. La lymphoblastose passe au second plan.

Ce cas est caractérisé par un syndrome infectieux accompagnant une éruption d'éléments très nombreux, rouge vif, lenticulaires. Ces nodules ont une constitution réticulo-histiocytaire. Le sang présente 30.000 G.B. dont 60 % lymphocytes.

**

Beaucoup plus intéressantes sont les *réticulo-lymphoses à systématisation paralymphoïde*. Elles sont surtout marquées par des lésions cutanées et, pour cela, ont été décrites sous le terme de « granulomatoses » plus ou moins typiques.

Un premier type de ces affections est le cas de « réticulo-granulomatose » ayant fait l'objet de la thèse de Grevilliot (1932), classé par Oberling et Guérin (1934) parmi les réticuloses associées à une leucémie lymphoïde, et publié à nouveau (1937) à la réunion dermatologique de Strasbourg par Schwartz, Grevilliot et Géry. Il s'agit d'une *dermatomyosite* primitivement localisée à quelques groupes musculaires, qui s'est étendue progressivement et s'est généralisée entraînant la mort par cachexie en deux ans et demi. Des biopsies de même que l'examen *post-mortem* ont montré un infiltrat dense, cutané et musculaire d'aspect granulomateux et comprenant deux sortes de cellules : des éléments réticulo-histiocytaires hyperplasiés, et des éléments de la série lymphoïde. Vers la fin, le sang montra une forte leucocytose avec monocytose.

On peut rapprocher de cette observation deux autres cas de dermatomyosite par réticulo-lymphose : celui d'Urbach

(1930) se rapportant à une « dermatomyosite pseudo-leucémique », et celui de Sheldon, Young et Dyke (1939); ce dernier d'ailleurs s'apparente davantage aux réticuloses histiomonocytaires pures, car l'hyperplasie lymphoïde y est peu marquée.

Un autre type est réalisé par des atteintes purement cutanées, à forme d'*hématodermies*. Il semble que l'on doive réunir dans ce groupe les trois beaux cas publiés par Pautrier et Woringer à la Réunion dermatologique de Strasbourg (1937), sous les dénominations suivantes : 1° Granulomatose en tumeurs de la face, du cuir chevelu, guérison par les rayons X, récidive trois ans plus tard avec des tumeurs envahissant toute la face, tout le cuir chevelu, la nuque, la poitrine et entraînant la mort. 2° Granulomatose ayant débuté par des lésions cutanées à type d'érythème annulaire centrifuge et se terminant deux ans plus tard par des lésions viscérales entraînant la mort. 3° Granulomatose à tumeurs très nombreuses, généralisées à la face et à tout le corps, simulant le mycosis fongoïde, mais à histologie particulière, radio-résistante et ayant entraîné la mort en quelques mois.

Dans ces trois cas, différents du point de vue clinique, l'on retrouve les mêmes aspects histologiques : prolifération double, à la fois réticulaire et lymphoïde. L'aspect rappelle donc celui des granulomatoses, mais s'en distingue par l'absence de plasmocytes et de polynucléaires. L'infiltrat est strictement dimorphe. Dans le premier cas il devient même par la suite monomorphe, n'étant formé que de cellules du type souche (lymphoblastes ou hémohistioblastes). Il s'agit probablement là d'une différenciation hémopoïétique spéciale du tissu réticulo-histiocytaire.

Enfin, un troisième type de ces curieuses réticulo-lymphoses est représenté par un autre cas de Pautrier : lésions cutanées à type d'érythrodermie généralisée, à formule histologique de mycosis fongoïde et s'accompagnant d'un *syndrome sanguin de leucémie lymphoïde*. Mais le *tissu lymphoïde est normal et l'hyperplasie lymphoblastique, pro-*

duisant la formule sanguine leucémique, est uniquement paralymphoïde.

Là encore il existe un parallélisme avec les leucémies vraies puisque l'on connaît des leucémies dites lymphoïdes mais à systématisation uniquement paralymphoïde (lymphomatoses cutanées avec syndrome sanguin leucémique et tissu lymphoïde normal), au cours desquelles les lymphocytes néoformés se produisent dans le tissu paralymphoïde cutané.

BIBLIOGRAPHIE

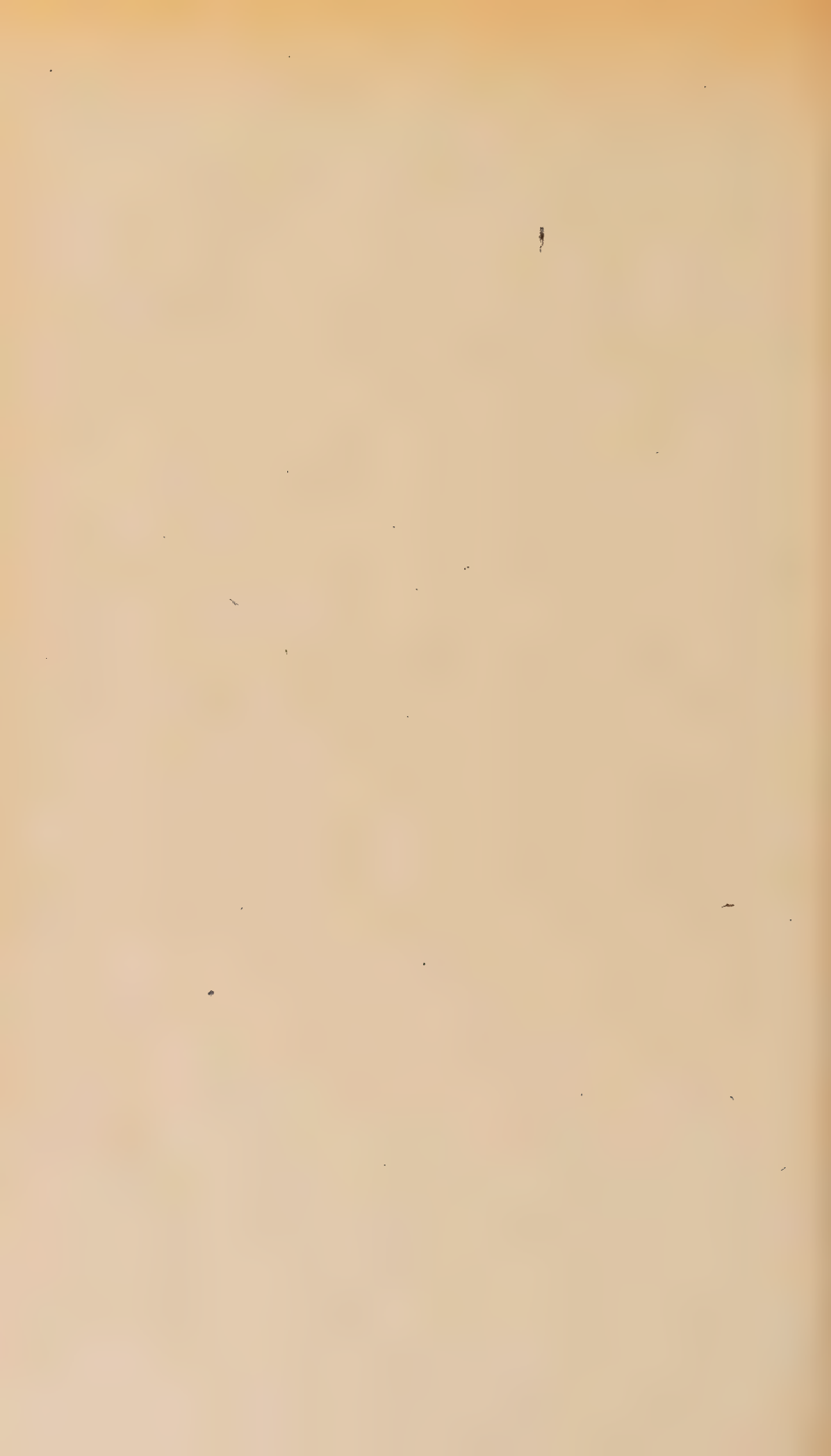
552. AKAGI et HAGIO. — Ueber ein Sektionsfall von Thrombocyto-
blastose. *Folia Haemat. Japon.* **3**, 1939.
AMANO (S.). — Voir 35.
553. BARTH. — Ueber Riesenzellenbildung bei Leukämie. *Vir-
chows Arch.* **256**, 693, 1935.
554. BASERGA (A.). — La mielosi eritremica acuta. Pavie 1938.
555. BERNARD. — Sur un cas de crypto-érythroblastose. *J. Sc. méd.
Lille*, **5**, 189, 1941.
556. BIANCHINI. — *Haematologica*, **6**, 52, 1925.
557. BOROS et KORENYI. — Fälle von akuter megacaryoblastischer
Leukämie, und von akuter Leukämie. *Zeitsch. f. Klin.
Med.* **118**, 697, 1931.
558. CARNOT, CAROLI et BRISSON. — La myélose hépatosplénique
aleucémique. *Paris Méd.* **95**, 449, 1935.
559. CHINI. — La mielosi aleucemica megacariocitaria. *Policlini-
co*, **43**, 257, 1936.
560. CHODKOWSKI (K.). — Sur les propriétés caryoclasiques de la
saponine. *Arch. Int. Méd. Exp.* **13**, 665, 1939.
561. CIONI. — Limiti formali e espressioni affini tra REosi e
leucemie. *Arch. Pat. e clin. med.* **18**, 189, 1938.
562. DÉCHAUME, CROIZAT, GIRARD et GUINET. — Observation ana-
tomo-clinique d'un cas de myélose aleucémique avec
ostéo-sclérose. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 13 mai 1941.
563. DEMOLE et GUYE. — A propos des splénomégalies érythro-
blastiques de l'adulte. *Helvetica acta med.* **5**, 584, 1938.
564. DONHAUSER (J.-L.). — The human spleen as an haematoplas-
tic organ, as exemplified in a case of splenomegaly with
sclerosis of the bone-marrow. *J. Exp. Med.* **10**, 559, 1908.
565. DUBINSKAJA. — Ueber die Riesenzellenformen der Myelose.
Virchows Arch. **270**, 192, 1928.
566. DUMONT (Ch.). — La myélose aleucémique mégacaryocytaire.
Thèse Lyon 1933.

567. DUSTIN (A.-P.). — Contribution à l'étude des réticuloses. A propos d'un cas de myélose aleucémique mégacaryocytaire. *Bull. Acad. Roy. Belgique*, 510-532, 1938.
568. DUVOIR et POLLET. — Evolution d'un cas d'érythroblastose de l'adulte pendant 43 mois après splénectomie. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 21 mars 1941.
569. DUVOIR, POUMEAU-DELILLE et WOLFROMM. — Réticulose hyperplasique aiguë bénigne avec forte lymphocytose sanguine. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 novembre 1941.
570. EMILE-WEILL (P.). — Erythro-leucémie avec tuberculose de la rate. *Le Sang*, 8, 170-180, 1934.
571. EMILE-WEILL (P.), CHEVALLIER et SÉE. — Splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire amyélocythémique. *Le Sang*, 7, 773, 1933.
572. EMILE-WEILL, ISCH-WALL et PERLÈS. — Reviviscence de l'érythropoïèse hépatique au cours d'hémorragies graves répétées. *Soc. fr. hémat.*, 6 février 1939.
573. EMILE-WEILL, ISCH-WALL, PERLÈS et SCEMAMA. — Un cas de splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire. *Le Sang*, 10, 797, 1936.
574. EMILE-WEILL et PERLÈS. — La maladie érythroblastique de l'adulte. *Ann. de méd.* 43, 1938.
575. EWALD. — Die leukämische REose. *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.* 142, 222, 1923.
576. FAVRE, CROIZAT et GUICHARD. — Syndrome hépato-splénique avec réticulo-myélose aleucémique mégacaryocytaire. *Comm. 22^e Congrès fr. de Méd. Paris* 1938.
577. — La myélose aleucémique mégacaryocytaire. *Ann. de méd.* 35, 5, 1934.
FIRKET et CAMPOS. — Voir 63.
578. FLORENTIN, GIRARD et PICARD. — La forme hémorragique de la myélose aleucémique mégacaryocytaire. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 2 juillet 1937.
579. GANDOLFO. — *Haematologica*, 6, 244, 1925.
580. GAUDIER et HOUCKE. — Etude anatomo-clinique d'un cas de splénomégalie myéloïde aleucémique. *Rev. mal. foie*, 5, 120, 1930.
581. GILLOT (P.). — Anémie et myélose expérimentales par la saponine et le thorium X. *Thèse Lyon* 1935.
582. GIRAUD (G.), BERT (J.-M.), DESMONTS (T.) et PARISELLE (B.). — Réticulosarcome atypique de la rate avec passage de cellules atypiques d'origine néoplasique dans le sang et métastase pleurale. *Soc. Sc. méd. et biol. Montpellier*, 2 mai 1941.
583. GIRAUD, CASABIANCA et PAGANI. — Splénomégalie avec érythroblastose chez une adulte syphilitique. *Comité méd. des Bouches-du-Rhône*, 6 janvier 1939.
- GORONCY. — Voir 292.

584. GREVILLIOT (E.). — Sur un cas de réticulo-granulomatose maligne diffuse à prédominance cutanéomusculaire avec état leucémique terminal. *Thèse Strasbourg* 1932.
585. GUGLIELMO (di). — I megacariociti nel sangue periferico. Contributo alla patologia del « sistema megacaryopoietico ». *Haematologica*, 4, 182, 1923.
586. — L'érythrémie aiguë. *Rev. Belge des sc. méd.* 10, 200, 1938.
HAGIO (K.). — Voir 71.
587. HEWER. — Megakaryocytic myelosis with osteosclerosis. *J. of path. bact.* 383, 1937.
588. HIRSCHFELD. — Die generalische aleukämische Myelose und ihre Stellung. *Zeitschr. f. Klin. Med.* 126, 1914.
589. HUGONOT et SOHIER. — Splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire amyelocythémique et tuberculose. *Le Sang*, 9, 933, 1935.
590. KÖRNER. — Auffallende Riesenzellenbefunde bei akuter Myeloblastenleukämie. *Virchows Arch.* 259, 617, 1926.
591. LEHNDORFF. — Die Erythroblastosen im Kindesalter. *Soc. Pédiatrie Vienne*, 9 mai 1934.
592. — Les maladies érythroblastiques. *Le Sang*, 9, 206, 1935.
593. LELONG. — Erythroblastoses infantiles. *Paris médical* 1937.
594. LINDEBOOM. — Ueber die sog. aleukämische megakaryocytaire Myelose. *Acta med. Scand.* 95, 388, 1938.
595. LOESCH. — Systematische REale Hyperplasien mit tumorähnlichen Bildungen in einem Falle von chronischer lymphatischer Leukämie. *Frankf. Zeitschr. f. Pathol.* 44, 1933.
596. MASSOBRIO et GIACCHERO. — Su un caso di mielosi eritroleucemica acuta incompleta con anemia e piastrinopenia. Singolarità del reperto isto-patologico. *Scritti in onore Ceconi*, 316, 1936.
597. MATTHOEUS. — Zur Kenntnis der Riesenzellenleukämien. *Zieglers Beitr.* 101, 189, 1938.
598. MIZON. — La splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire. *Thèse Lille* 1930.
599. MOURIQUAND et WENGER. — L'érythromyélose aiguë chez l'enfant. *J. Méd. Lyon*, 20 avril 1941.
600. OLMER et PAILLAS. — A propos des myéloses aleucémiques. Splénomégalie myéloïde avec anémie, érythroblastémie et myélémie. *Soc. Fr. Hémat.* 5 novembre 1934.
PAUTRIER. — Voir 669.
601. PAUTRIER et WORINGER. — Granulomatose en tumeurs de la face, du cuir chevelu, etc. *Bull. Soc. Dermat. Syphil.* 1549, 1937 (R. dermat. Strasbourg).
602. — Granulomatose ayant débuté par des lésions cutanées à type d'érythème annulaire, etc. *Bull. Soc. Dermat. Syphil.* 1566, 1937 (R. D. Strasbourg).

603. — Granulomatose à tumeurs très nombreuses, généralisées à la face et à tout le corps, etc. *Bull. Soc. Dermat. Syphil.* 1584, 1937 (R. D. Strasbourg).
604. PÉHU (M.). — Les érythroblastoses infantiles. *Soc. fr. Hémat.*, 15 décembre 1938.
605. — La myélose érythémique aiguë. *Le Nourrisson*, 27, 230, 1939.
606. PÉHU et NOËL (R.). — Sur les érythroblastoses du nouveau-né. *J. Méd. Lyon*, 113-118, 1939.
607. PETRI. — Ueber das intravasculäre Vorkommen der Megakaryocyten beim Menschen. *Folia Haemat.* 37, 129, 1925.
608. PICARD. — Sur la myélose érythémique aiguë (maladie de di Guglielmo). *Thèse Lyon* 1941.
609. RAYBAUD et JOUVE. — A propos d'un cas de leucémie lymphoïde avec réticulose et hémogénie. Présence d'un streptocoque dans le sang. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 42, 1937.
610. RICHTER. — Generalized reticular-cell Sarcoma of lymph-nodes associated with lymphatic leucemia. *Ass. J. of Path.* 4, 285, 1928.
611. RIMBAUD (L.), SERRE (H.) et CAZAL (P.). — Leucoblastose leucopénique avec réticulose : tableau clinique d'une aleucie hémorragique (à paraître prochainement).
612. RODELLEC DU PORZIC (Mme de). — L'érythromyélose aiguë. *Thèse Paris* 1938.
613. SCHWARTZ, GREVILLIOT et GÉRY. — Essai provisoire de classification des granulomatoses malignes. A propos d'un cas de réticulo-granulomatose maligne à prédominance cutanée et musculaire (dermatomyosite) avec état leucémique terminal. *Bull. Soc. Dermat. Syph.* 1498, 1937. (R. D. Strasbourg).
614. SHELDON, YOUNG et DYKE. — Acute dermatomyositis associated with REosis. *The Lancet*, 236, 82, 1939.
615. SPERONI et LLAMBIAS. — Sobre un caso de splenomegalia con hemocito-eritroblastemia az megacaryocitis tissular. *Prensa Med. Arg.* 25, 1513, 1929.
616. STORTI et DE FILIPPI. — Das Verhalten des R.E.S. bei der Histogenese des übertragbaren Hühnerleukämie. *Folia Haemat.* 58, 20, 1937.
617. UHER. — REale Reaktion bei Sepsis und Leukämie. *Frankf. Z. Path.* 48, 215, 1935.
618. URBACH (E.). — Dermatomyositis pseudo-leucemica. *Arch. f. dermat.* 162, 27-39, 1930.
619. VILLA (L.). — Splenomegalia mieloide aleucemica. Splenectomia, sopravivenza, successivo e permanente stato eritropiastrino-leucemico. *Arch. Path. e clin. med.* 6, 91-118, 1927.

620. WAITZ et HOERNER. — Syndrome agranulocytaire avec myéloblastémie et prolifération RE médullaire, viscérale, oculaire. *Le Sang*, **12**, 801, 1938.
621. WAITZ et WARTER. — Contribution à l'étude des myéloses aleucémiques. *Ann. de Méd.* **44**, 344, 1938.
622. WIENBECK. — RE bei lymphatischer Leukämie. *Folia Haemat.* **61**, 15, 1938.
623. WOLF (Ch.). — Ein Fall von osteosklerotischer Pseudoleukämie. *Zieglers Beitr.* **89**, 151-152, 1932.
624. WUYTS (A.). — A propos de l'origine des mégacaryocytes. *Le Sang*, **5**, 425-430, 1931.



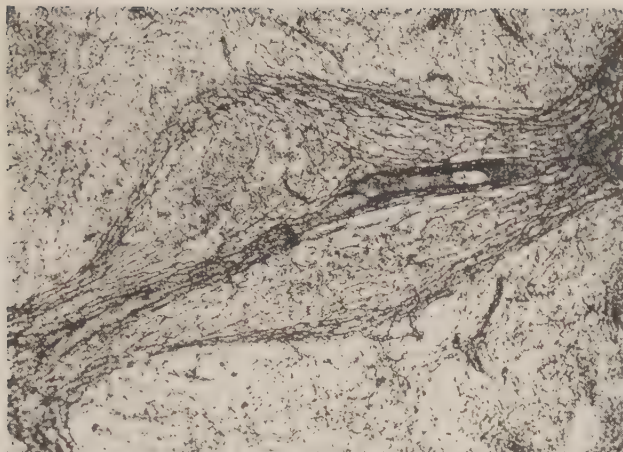


FIG. 1. — Rate imprégnée à l'argent (méthode de Perdrau), où l'on voit un follicule se développer dans l'adventice d'un vaisseau, et refouler les fibres réthéliales (coupe longitudinale).

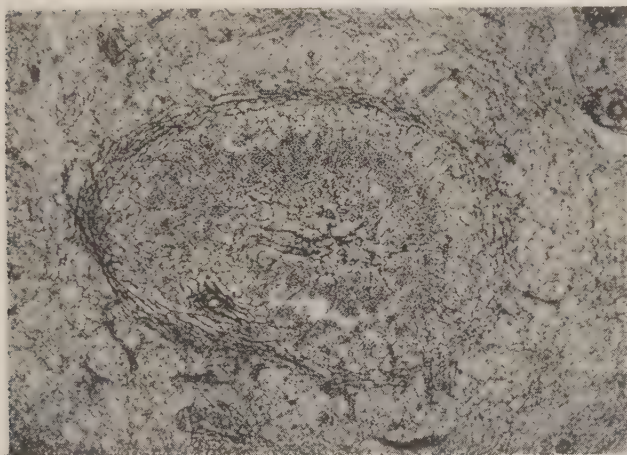


FIG. 2. — Même pièce. Coupe transversale. Autour du vaisseau central, on distingue : le centre clair folliculaire, la couronne de lymphocytes, enfin les fibres longitudinales.

(1) En raison de la pénurie actuelle de papier couché, nous sommes obligés, et nous nous en excusons, de présenter en un bloc ces planches qui auraient gagné à être réparties dans les chapitres correspondants.

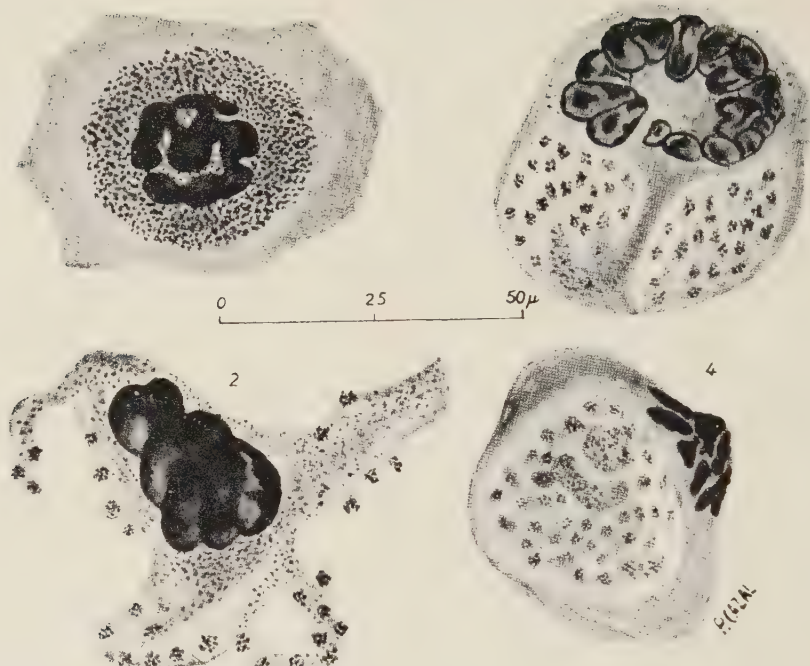


FIG. 3. — *Mégacaryocytes en thrombopoïèse chez le lapin.* — 1 : forme granuleuse à noyau hyperchromatique. — 2 : image de Wright (d'après Frank). — 3 et 4 : thrombopoïèse endovacuolaire au cours d'une intoxication par le polyanéthol-sulfonate de sodium.

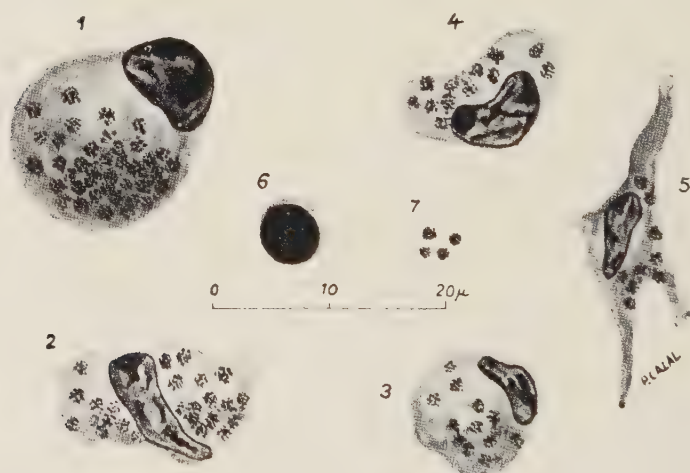


FIG. 4. — *Histiocytes à plaquettes observés au cours d'un syndrome thrombopénique avec histiocytose.* — 1 : dans un ganglion (analogue au thrombocytoblaste de Hagio). — 2, 3, 4 : dans la rate (thrombophages probables). — 5 : cellule réticulaire splénique thrombopexique. — 6 : lymphocyte. — 7 : amas de plaquettes (Original).

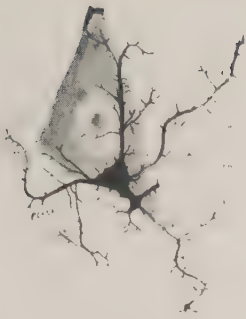


FIG. 7. — *Microgliocyte satellite d'un neurone* (lapin adulte).

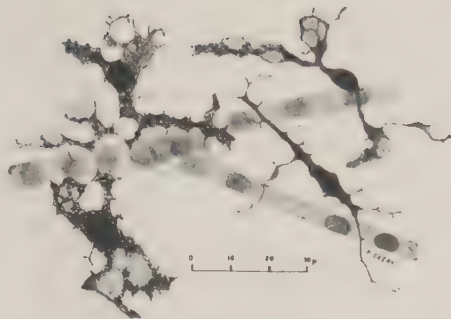


FIG. 8. — *Microglie en migration autour d'un vaisseau* (lapin nouveau-né). Formes amiboïdes et ramifiées.

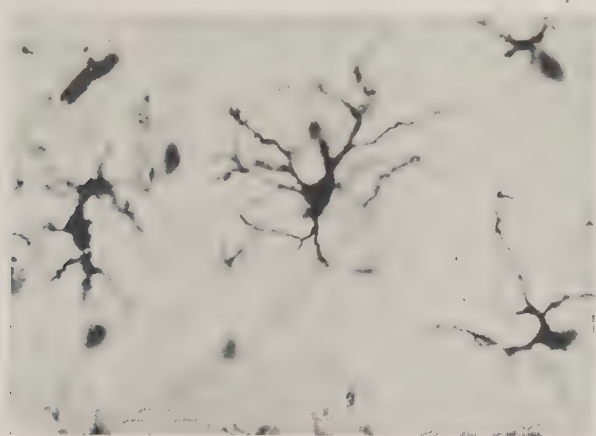


FIG. 9. — *Microglie adulte dans la circonvolution péri-callosale* d'un lapin (microphoto non retouchée).



FIG. 10. — *Microglie en migration* (lapin nouveau-né). (Microphoto non retouchée).

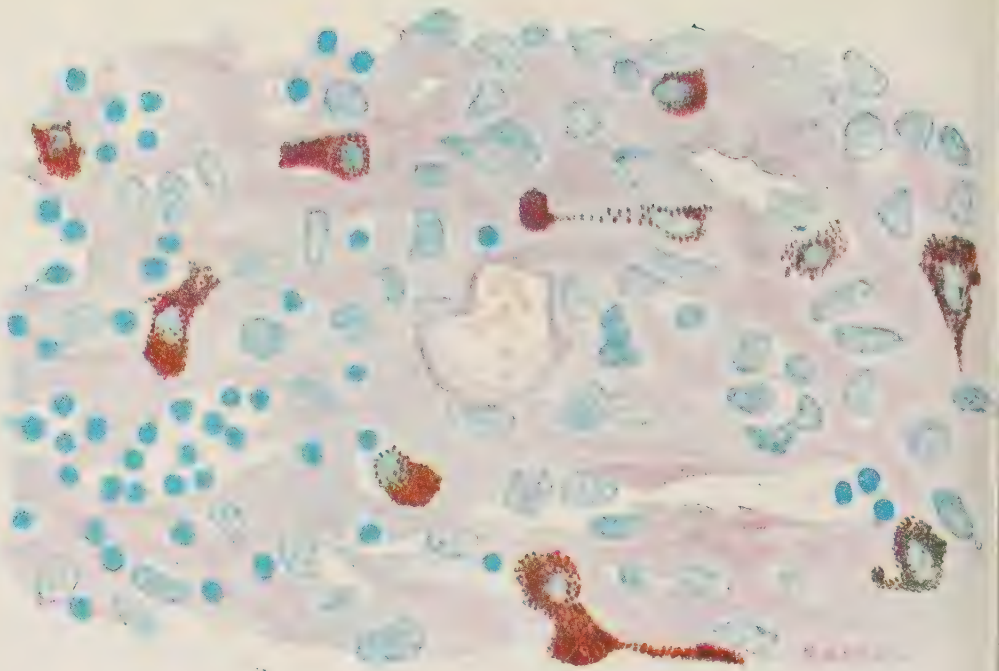


FIG. 11. — *Mastocytose* dans un thymus (maladie de Chauffard-Still) (coloration au Giemsa).

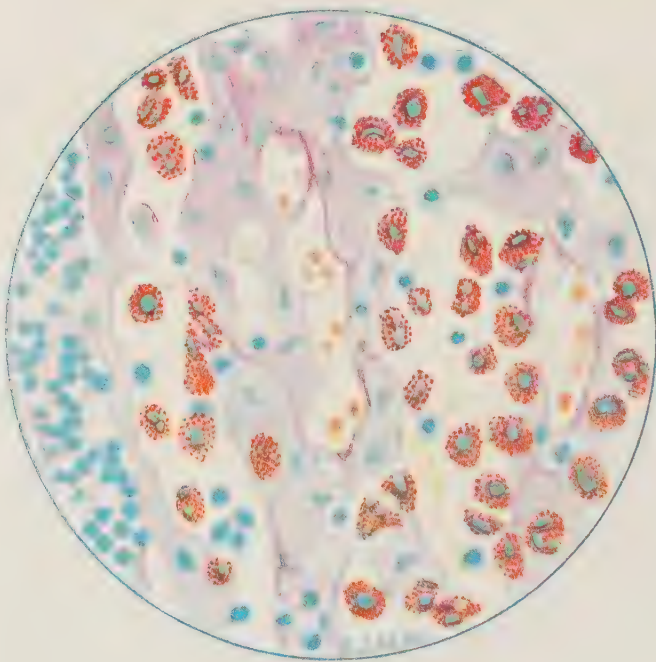


FIG. 12. — *Eosinophilie locale* dans un thymus (syndrome thrombopénique avec histiocytose) (coloration au Giemsa).

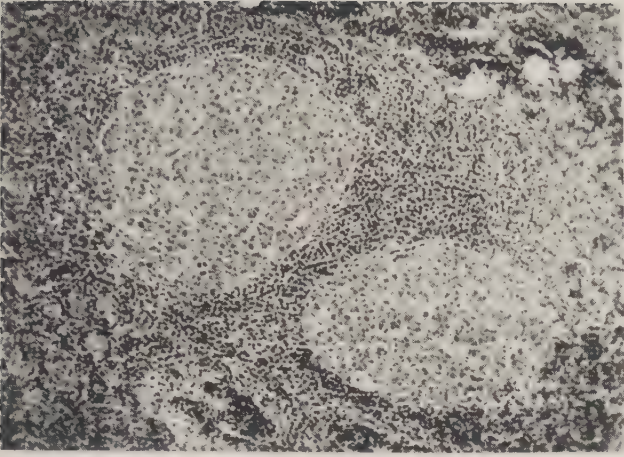


FIG. 13. — *Centres clairs du type réticulaire* (ganglion, maladie de Chauffard-Still).

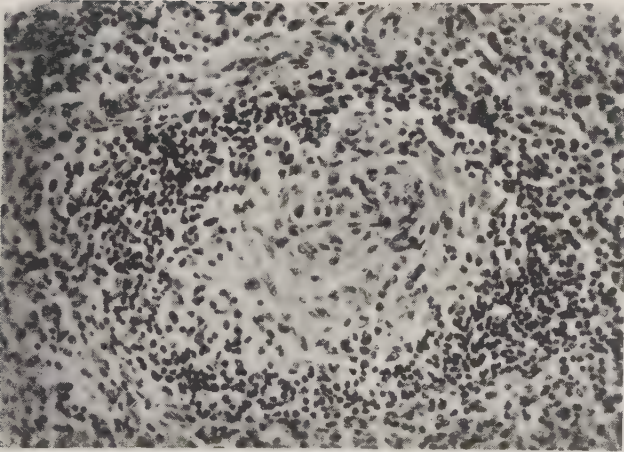


FIG. 14. — *Centre clair du type épithélioïde* (rate toxémique, invagination intestinale aiguë chez un nourrisson).

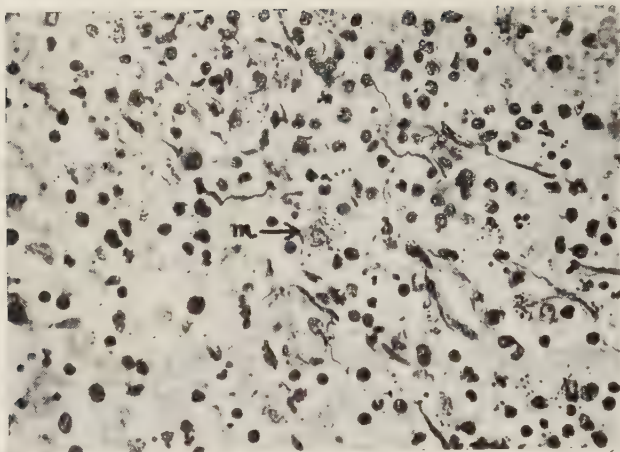


FIG. 15. — *Réticulite leishmanienne* : Rate. Nombreux macrophages parasités par les *Leishmania* (m). Quelques parasites extra-cellulaires.

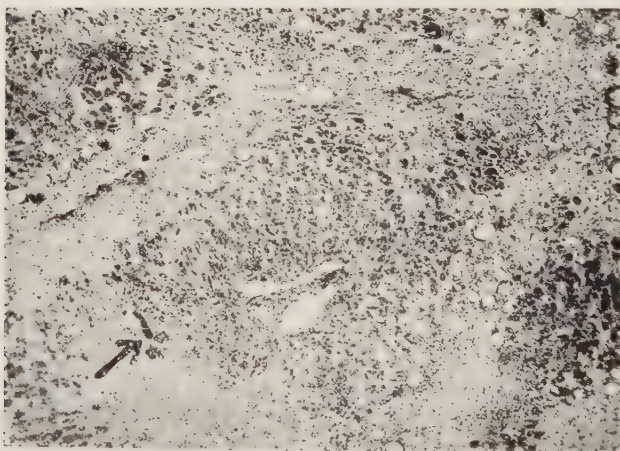


FIG. 16. — *Réticulite leishmanienne* : Foie. Lésions de fibrose rappelant la cirrhose annulaire. Embolies microbiennes (cocci), sans réaction (indiquées par la flèche).

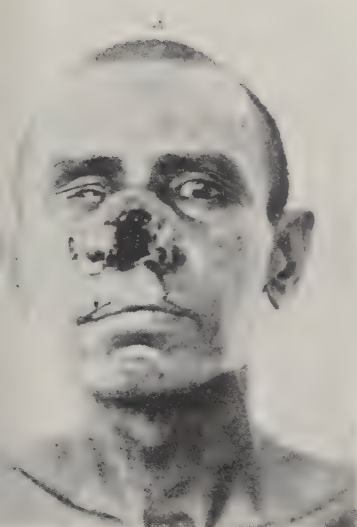


FIG. 18. — *Réticulose histiomonocy-*
Tumeur nasale ulcérée (d'après
e et Lodder, Zieglers Beiträge,



FIG. 20. — *Réticulose histiomonocytaire*. Ulcérations multiples de l'estomac (d'après Bonne et Lodder, Zieglers Beiträge, 1929).

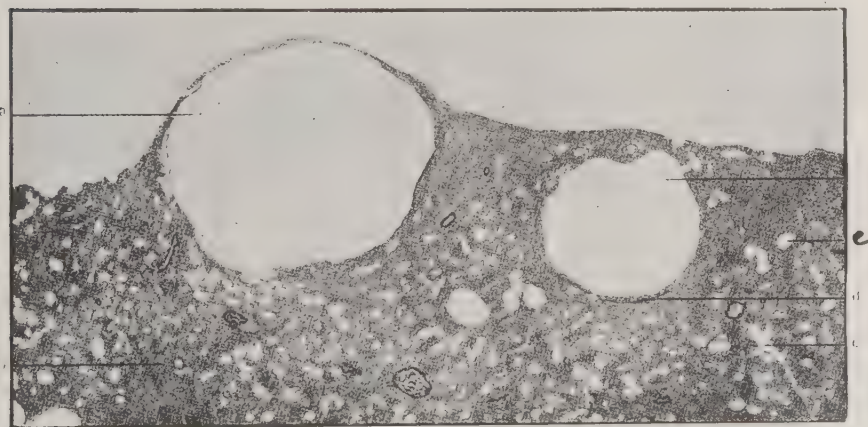


FIG. 19. — *Réticulose histiomonocytaire. Pneumo-réticulose bulleuse*. — a) grosses bulles d'emphysème, sous la plèvre ; b) tissu pulmonaire densifié ; c) restes d'un canal alvéolaire ; d) tissu élastique limitant la base de la bulle ; e) trous aériens de différentes tailles (d'après Marie, Normand, Mallet et Salet, *Presse Médicale*, 1941).

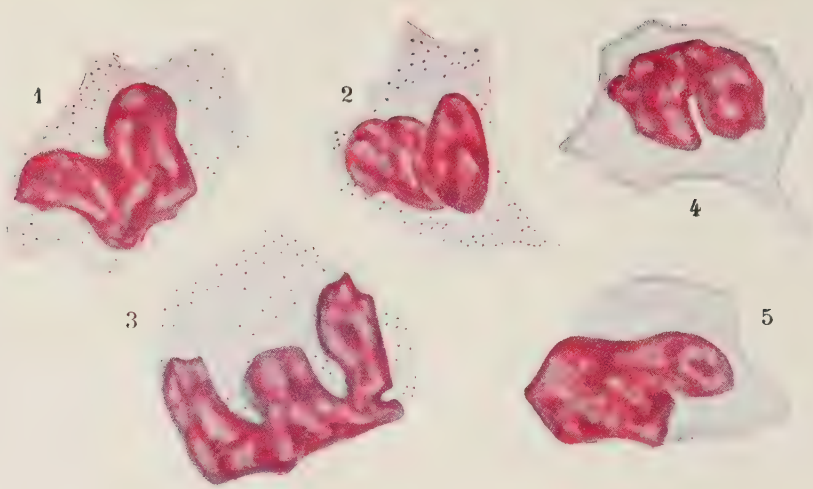


FIG. 21. — *Réticulose histiomonocytaire* (cas n° 1). Sang, monocytes d'aspects divers. — 1, 2, 3 : formes à noyau polymorphe et à granules azurophiles. — 4, 5 : formes à tendance plasmocytaire, dans granules.

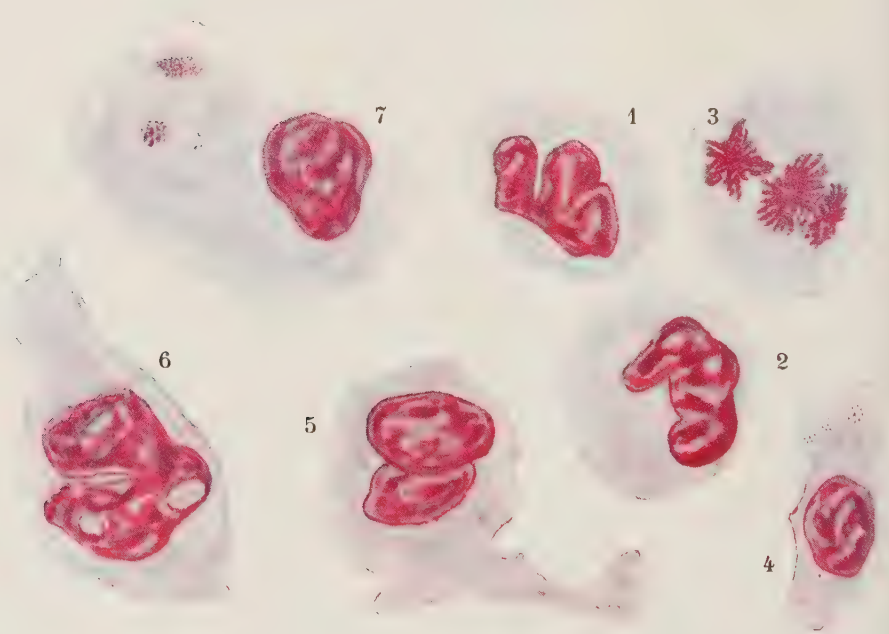


FIG. 22. — *Réticulose histiomonocytaire* (cas n° 1). Spléno-gramme, histiocytes d'aspects divers. — 1, 2 : à tendance monocytaire (splénocytes). — 3 : mitose atypique, triple. — 4 : forme endothélioïde. — 5 : forme binucléée. — 6 : forme sternbergoïde. — 7 : macrophage.

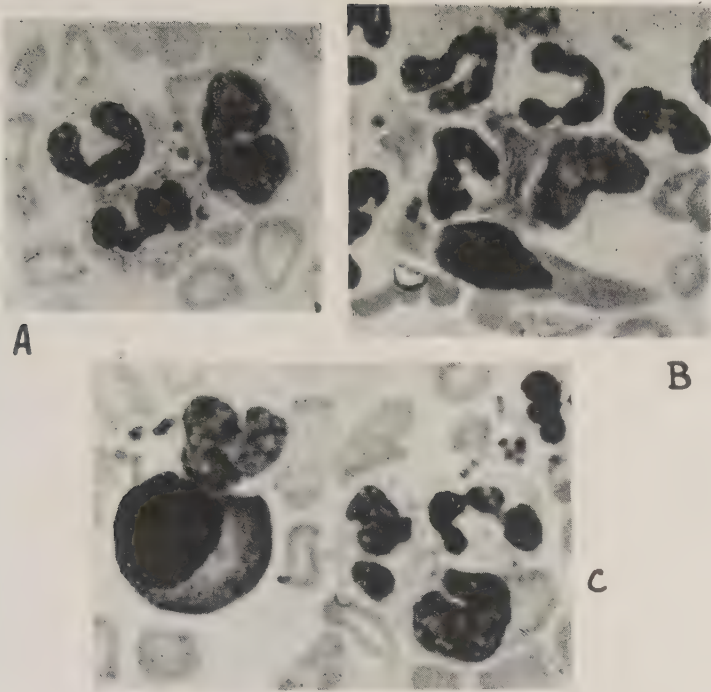


FIG. 23. — *Réticulose histiomonocytaire* (cas n° 2). Sang. A : deux polynucléaires, un monocyte à noyau bourgeonnant. — B : quatre polynucléaires, un monocyte, une cellule endothélioïde. — C : deux polynucléaires, deux monocytes à noyau lobé, un plasmocyte d'origine probablement monocyttaire.

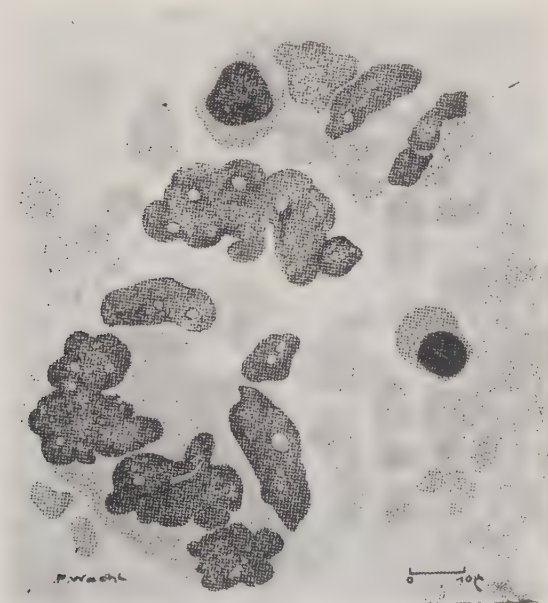


FIG. 24. — *Réticulose histiomonocytaire*. Splénogramme. Nombreux histiocytes à noyaux bourgeonnants et irréguliers, pourvus de plusieurs nucléoles. En bas, plasmode multinucléé (d'après Cathala et Boulenger, *Presse Médicale*, 1941).

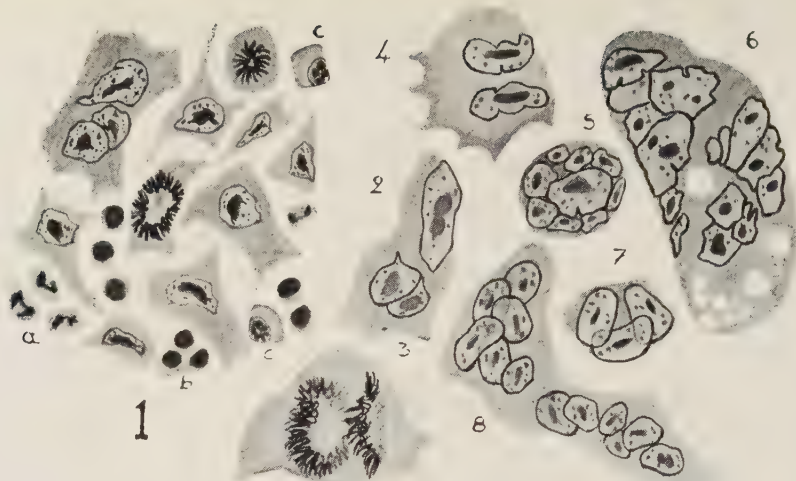


FIG. 25. — *Réticulose histiomonocytaire*. Eléments hyperplasiés et hypertrophiés. — 1 : amas de ces éléments, dont deux en mitose. *a*) éosinophiles, *b*) lymphocytes, *c*) plasmocytes. — 2 : élément trinuécléé. — 3 : double mitose monstrueuse (cas n° 2). — 4 : élément réticulaire binuécléé. — 5 et 6 : cellules géantes à nombreux noyaux (cas n° 5). — 7 et 8 : plasmodesmes type Dustin-Weil (cas n° 4).

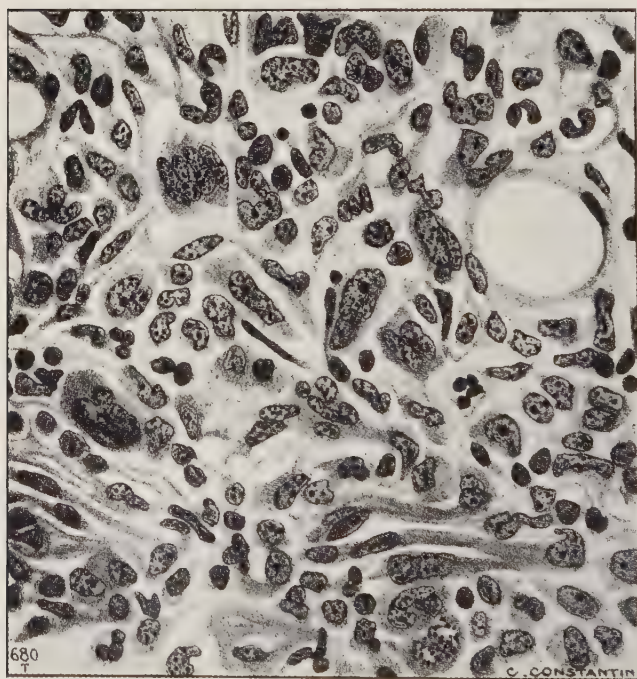


FIG. 26. — *Réticulose histiomonocytaire* type Borrisowa. Ulcération cutanée (d'après Sézary, *Presse Médicale*, 1941).

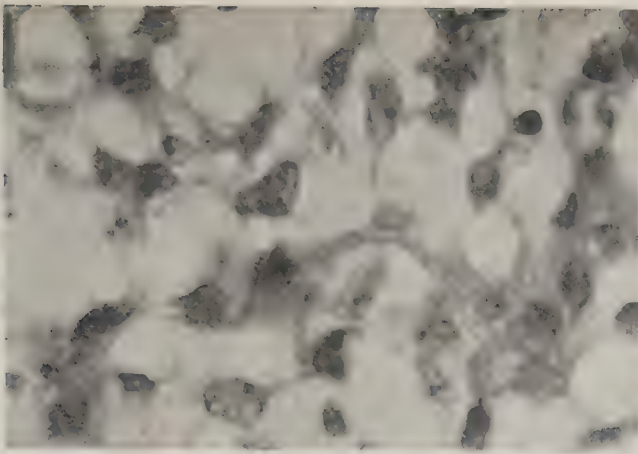


FIG. 27. — *Réticulose histiomonocytaire* (cas n° 3). — Ganglion. Hyperplasie strictement réticulaire. A droite : une cellule géante réticulaire multinucléée.

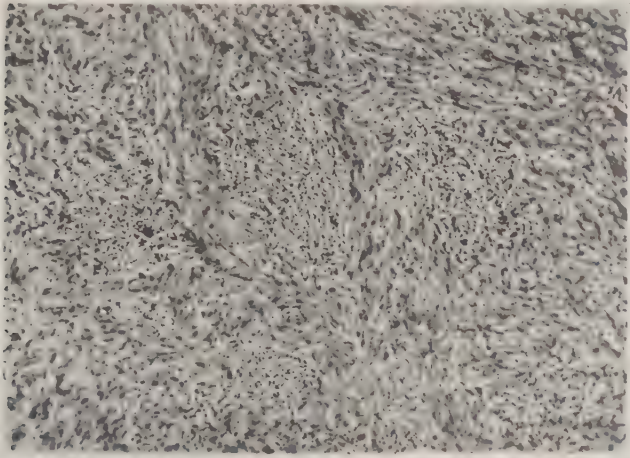


FIG. 28. — *Réticulose histiomonocytaire* (cas n° 3). — Ganglion. Hyperplasie intense purement réticulaire. Plaque pseudo-sarcomateuse.

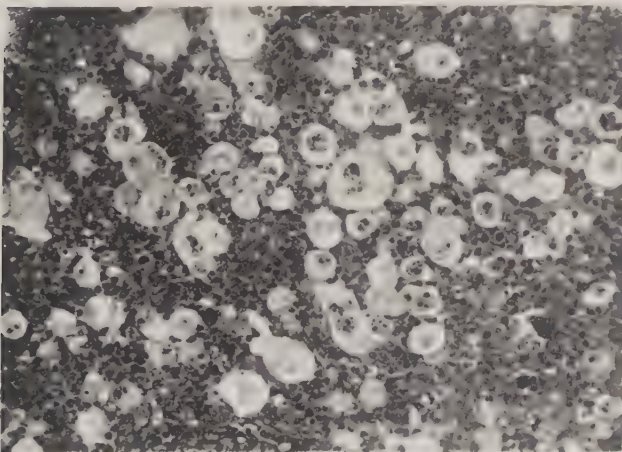


FIG. 29. — *Réticulose histiomonocytaire* de type probablement lipodique. Cellules géantes à tous les stades. Cytoplasme très clair, presque vide. Aspects rappelant parfois les cellules de Gaucher. (Préparation de provenance inconnue, figurant dans la collection du laboratoire de pathologie générale, avec l'étiquette de « Hodgkin atypique »).

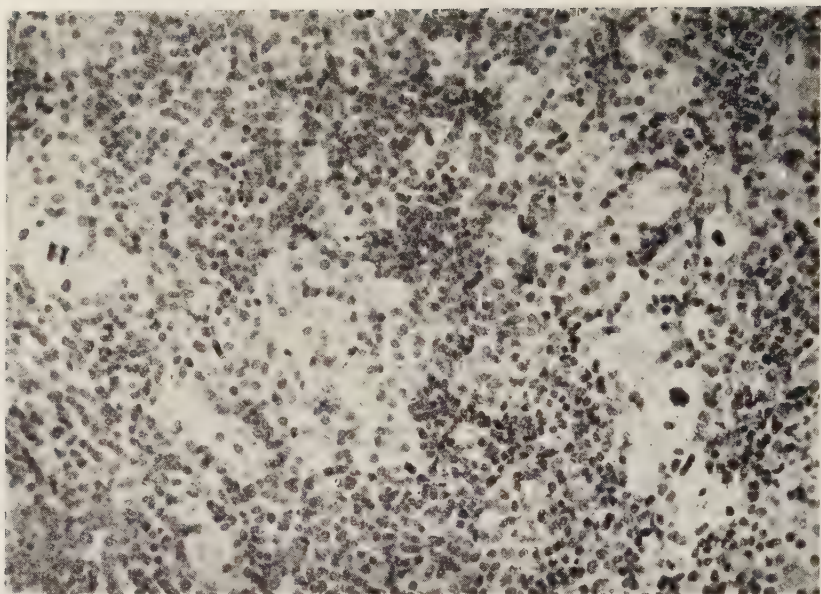


FIG. 30. — *Réticulose histiomonocytaire* (cas n° 5). — Ganglion envahi par de grandes cellules claires. Plage d'aspect monomorphe. Trois mitoses.



FIG. 31. — *Réticulose histiomonocytaire* (cas n° 5). Foyer d'hypertrophie réticulaire dans un sinus ganglionnaire.

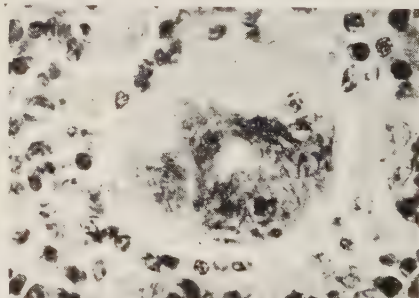


FIG. 32. — *Réticulose histiomonocytaire* (cas n° 5). Enorme plasmode à innombrables petits noyaux.

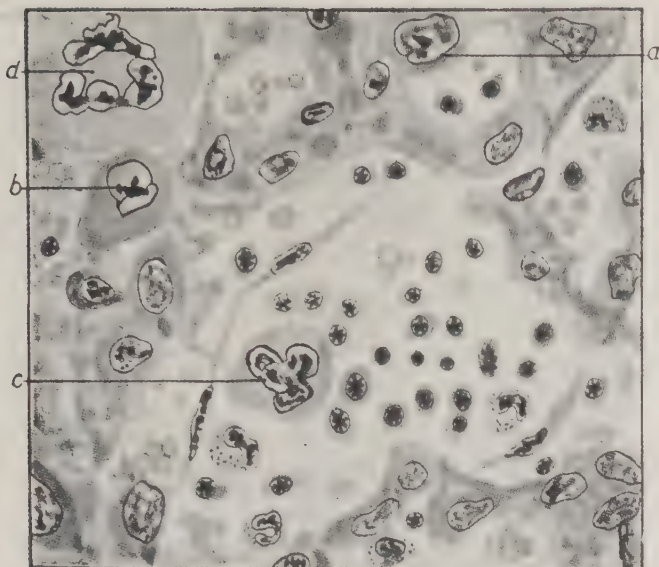


FIG. 33. — *Mégacaryocytose expérimentale sans thrombopoïèse (intoxication par la saponine). Rate.* — *a, b, c, d* : évolution des mégacaryocytes à partir du réticulum splénique. Au centre : foyer d'érythroblastes.

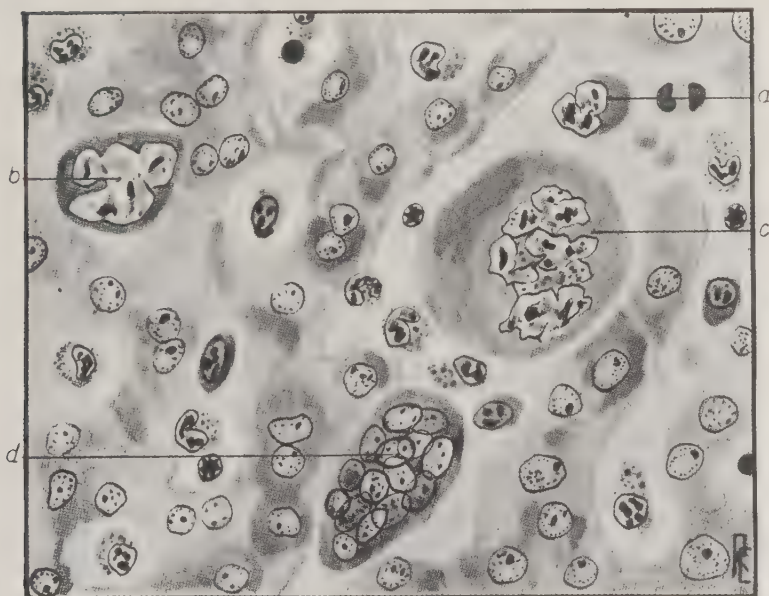


FIG. 34. — *Id. Foie.* En *a, b, c* : trois stades d'évolution des mégacaryocytes. En *d* : un symplesse.



FIG. 35. — *Maladie de Chauffard-Still* (cas n° 2). Lésions atypiques des os du carpe : aspect chiffonné.



FIG. 36. - *Maladie de Chauffard-Still* (cas n° 2). Biopsie ganglionnaire. Histiocytose sinusale intense (voir aussi la fig. 13).

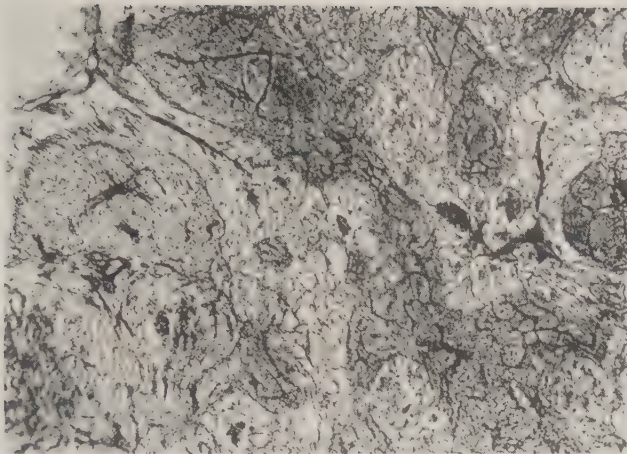


FIG. 37. — *Maladie de Banti*. Ganglion du hile splénique. Lésions de fibro-adénie (Imprégnation à l'argent. Méthode de Perdrau).

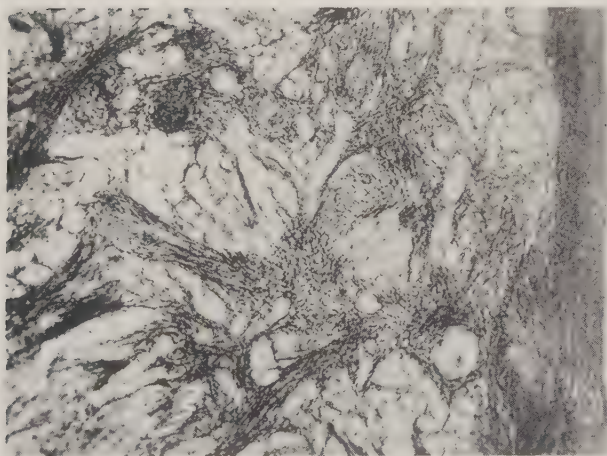


FIG. 38. — *Maladie de Banti*. Rate. Intense fibrose réticulaire sous-capsulaire (Imprégnation à l'argent. Méthode de Perdrau).

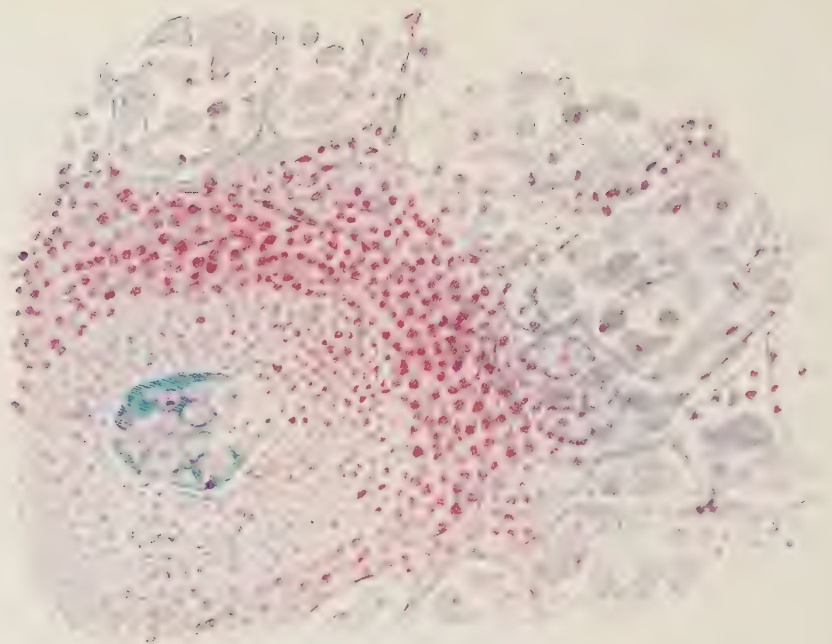


FIG. 39. — *Maladie de Gaucher*. Rate. Prolifération des cellules de Gaucher dans les sinus et en plein centre folliculaire. D'après une préparation du D^r Guibert (coloration au Mallory).

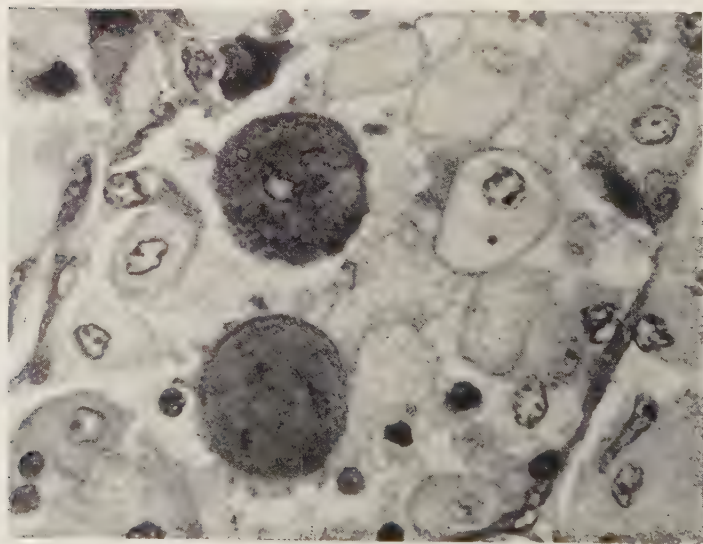


FIG. 40. — *Maladie de Gaucher*. Rate. Cellules de Gaucher à cytoplasme clair et à cytoplasme foncé. D'après une préparation du D^r Guibert (coloration à l'hématoxyline).

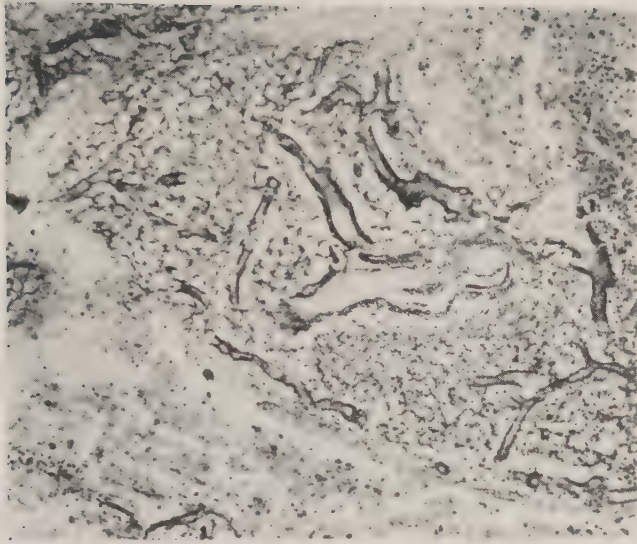


FIG. 41. — *Réticulose amyloïdique*. Ganglion mésentérique : Disparition des lymphocytes. Dépôts amyloïdes sur les parois des capillaires et sur le réticulum (aspect en réseau).

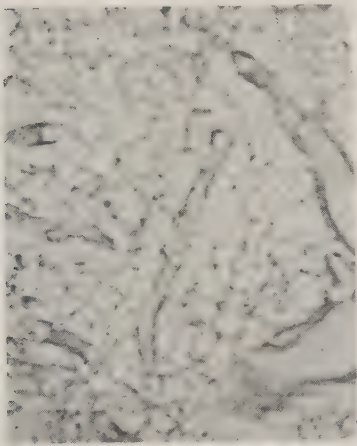


FIG. 42. — *Réticulose amyloïdique*. Aspect plus grossi de la figure précédente.

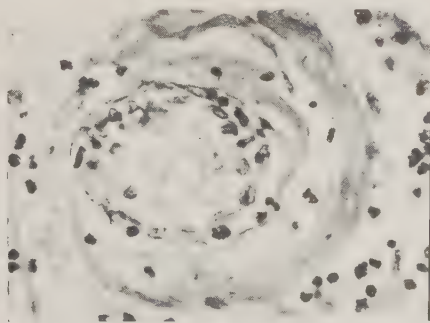


FIG. 43. — *Réticulose amyloïdique*. Ganglion mésentérique. Détail d'un capillaire : les dépôts se font dans le péri-thélium et non dans l'endothélium.

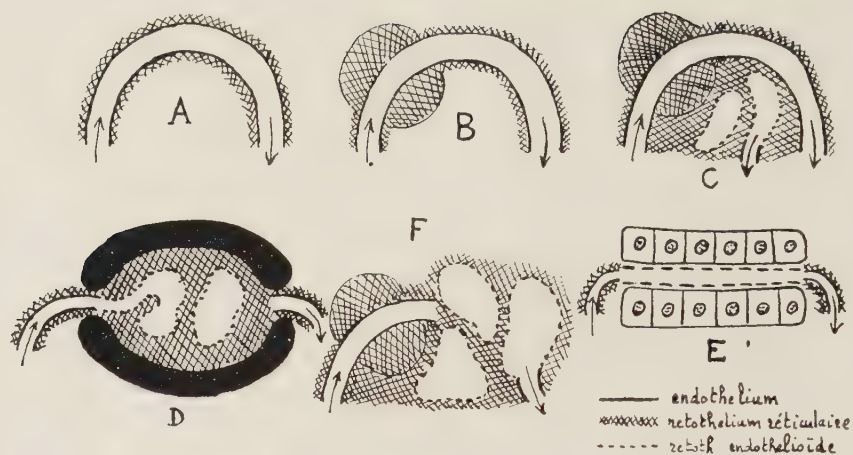


FIG. 44. — Représentation schématique des divers rétothéliums. — A : rétothélium paralymphoïde (adventiciel). — B : formation lymphoïde close. — C : ganglion lymphatique, avec sinus et vaisseaux lymphatiques. — D : moelle osseuse. — E : foie. — F : rate. (Remarquer la discontinuité endothéliale dans D, E, F).

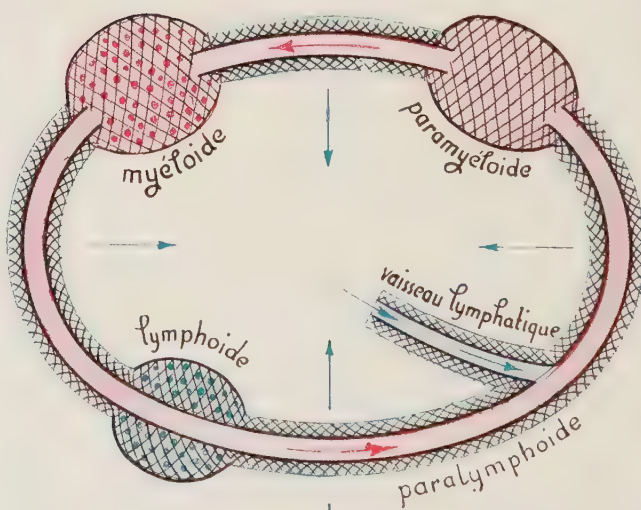


FIG. 45. — Systématisation générale des rétothéliums. En rouge : sang. — En bleu : lymphe. — Pointillé rouge : éléments myéloïdes. — Pointillé bleu : éléments lymphoïdes.

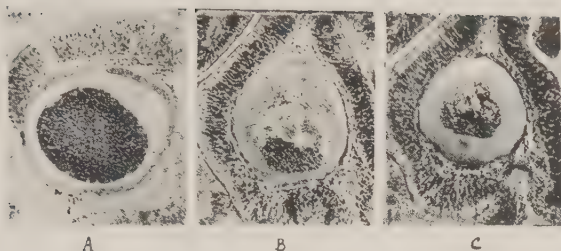


FIG. 46. — *Globidium navillei* dans la muqueuse intestinale d'une couleuvre. — A : coupe transversale d'un kyste. On distingue le noyau de la cellule-hôte (histiocyte). — B : coupe oblique. — C : coupe tangentielle, seul le noyau de la cellule-hôte est visible.

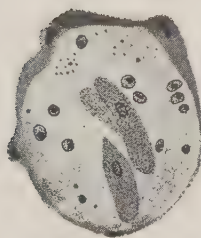


FIG. 47. — *Selysina perforans*. Stade schizogonique dans une cellule géante du mésenchyme de l'ascidie *Stolonica*. Remarquer l'analogie avec la cellule géante de Langhans (parasites englobés dans une cellule à nombreux noyaux).

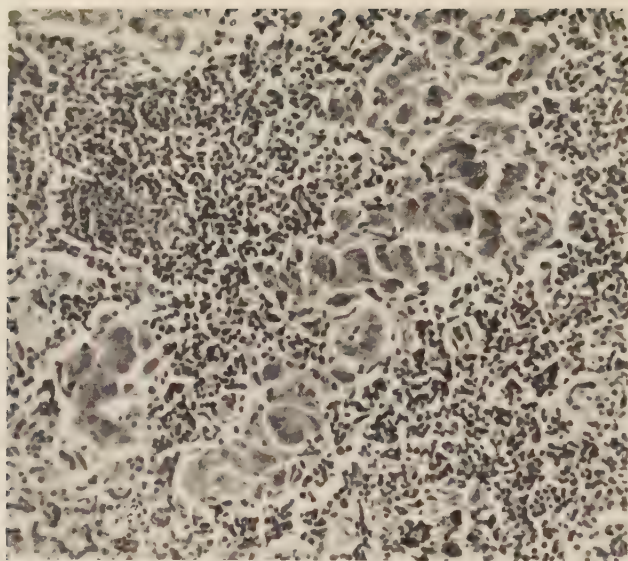


FIG. 48. — Réaction réticulo-histiocytaire dans un ganglion de tuberculeux (mais non tuberculisé). Forte hyperplasie en foyers des cellules réticulaires.

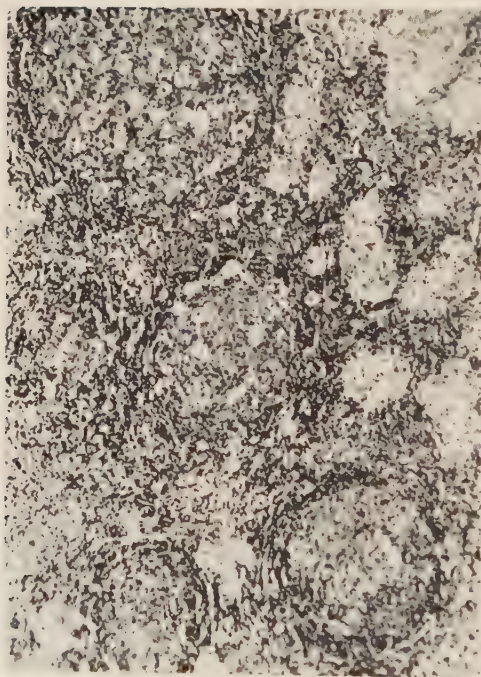


FIG. 49. — Hyperplasie réticulo-histiocytaire dans un ganglion de cobaye inoculé avec des B.K. morts. Images de réticulose centro-folliculaire et sinusale.

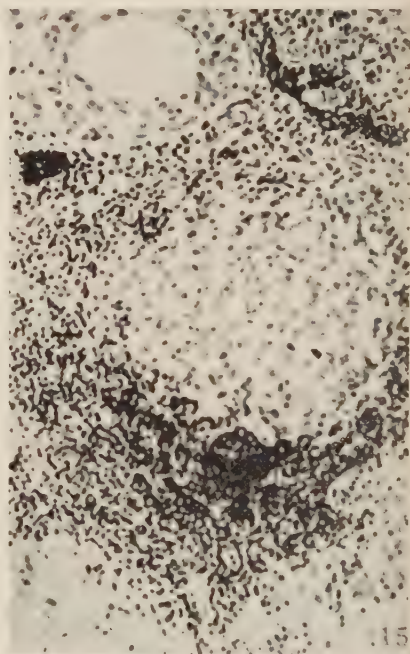


FIG. 50. — Lésions simulant les lésions sarcoïdiques, obtenues par injection de phosphatides du B.K. (d'après Sabin, Doan et Forkner. J. Exp. Méd. 1930). (Epiploon de lapin).

CHAPITRE VI

LES RETICULOSES NODULAIRES

a) *Forme épithélioïde*

Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann

I. *Les lésions histologiques.*

II. *Les différentes localisations.*

C'est une tâche des plus ingrates que de rédiger ce chapitre. Il est en effet difficile de décrire en quelques pages cette affection, à laquelle Pautrier vient de consacrer récemment une belle monographie. On ne peut évidemment rien dire de plus à ce sujet.

Je me bornerai donc à reprendre dans ses grandes lignes la description de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann qui a été donnée par Pautrier, et à insister surtout sur les particularités qui fondent sa qualité de réticulose.

Le problème important de son étiologie, son origine tuberculeuse possible en particulier, sera envisagé dans la quatrième partie de ce travail à propos de l'étiologie générale des réticuloses.

Comme presque toutes les réticuloses, la maladie de B.B.S. a été d'abord connue comme « maladie d'organe » et non comme « maladie de tissu ». Les études ont d'abord porté sur sa localisation prédominante, la plus frappante pour le clinicien, c'est-à-dire sa localisation cutanée. Maladie de la peau, elle a par la suite étendu ses limites au point de devenir une maladie généralisée. Maintes autres affections offrent des exemples d'une destinée comparable : la

maladie de Hodgkin, considérée d'abord comme purement ganglionnaire, la réticulose histiomonocytaire détermination strictement hépatosplénique, la leucémie à monocytes altération purement sanguine pour les premiers observateurs, ont peu à peu pris rang de maladies globales d'un système très vaste.

Le point de ralliement des diverses manifestations de la maladie de B.B.S. a donc été la peau. L'évolution des idées a été nettement décrite par Pautrier : au *lupus pernio* de Besnier (1889) et de Tenneson (1892), s'unirent d'abord les *sarcoïdes dermiques* de Boeck (1899-1900), mais c'est à Schaumann (1916-1936) que revient le mérite d'avoir fait la synthèse, d'avoir groupé autour des manifestations cutanées toutes les autres déterminations de l'affection : ganglionnaires, muqueuses, osseuses, viscérales, etc... Schaumann leur donna malheureusement une dénomination impropre, celle de *lymphogranulomatose bénigne*. Ainsi que le fait remarquer Pautrier, ce terme est doublement défectueux : il augmente le nombre des granulomatoses ou des lymphogranulomatoses, et il rapproche la maladie de B.B.S. des granulomatoses vraies, alors qu'elle n'a rien d'une granulomatose si ce n'est la généralisation dans l'organisme. Il est d'ailleurs probable que, si la pathologie réticulo-histiocytaire avait été bien connue à ce moment, Schaumann aurait nommé sa maladie « *réticulose bénigne* ».

Après ceux de Schaumann, ce sont les travaux de Pautrier qui ont le plus contribué à la connaissance de cette affection (nombreuses publications depuis 1934, couronnées par la monographie de 1940, publications nouvelles en 1941). Cet auteur lui a donné le nom de maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, après l'avoir complètement séparée des granulomatoses, et rangée parmi les réticulo-endothélioses.

Ainsi que nous allons le voir dans ce chapitre, on peut concevoir la maladie de B.B.S. comme répondant aux trois caractères prédominants que voici :

— histologiquement, c'est une *réticulose nodulaire à forme épithélioïde* ;

— topographiquement, c'est une *réticulose à systématisation paralymphoïde prédominante* ;

— cliniquement enfin, c'est une *réticulose bénigne*.

Sans vouloir en reprendre la description complète que l'on trouvera dans la monographie de Pautrier, je me bornerai ici à rappeler d'une part ce qui fait l'unité du syndrome, la structure histologique (§ 1), d'autre part ce qui en fait la diversité, les différentes localisations possibles (§ 2).

1. LES LÉSIONS HISTOLOGIQUES

Quelle que soit la localisation du processus celui-ci donne toujours lieu à la formation des mêmes lésions, qui sont ainsi caractéristiques de la maladie. Dans les cas typiques, ainsi que le fait remarquer Boeck, un seul coup d'œil au microscope permet d'en faire immédiatement le diagnostic.

Les infiltrats cellulaires, qui signent ces lésions, ne se présentent pas en nappes diffuses, mais en foyers bien limités. Leur structure n'est pas homogène, mais varie en allant du centre à la périphérie ; c'est ce que nous avons défini précédemment comme une *structure nodulaire*.

Si l'on se représente comme type de cette structure un follicule tuberculeux, on conçoit facilement cette disposition concentrique : masse caséifiée au centre entourée d'une couronne de noyaux (cellule géante type Langhans), puis une zone concentrique de cellules épithélioïdes, enfin, à la périphérie, une troisième zone formée d'un infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire.

Le nodule typique du B.B.S. est construit sur le même type, mais avec une *forte prédominance des éléments épithélioïdes*. Ceux-ci forment une véritable nappe, homogène, bien limitée, entourée à la périphérie par un *manchon lymphocytaire*. Parfois, pour parfaire la ressemblance avec le follicule tuberculeux il existe au centre une ou plusieurs cellules géantes, à noyaux en couronne, du type Langhans.

Dans ce cas, la différence unique mais fondamentale, est l'absence complète, au centre de ces cellules, de substance caséifiée.

Les cellules épithélioïdes que l'on trouve au cours de la maladie de B. B. S. présentent les mêmes caractères qu'ailleurs. Elles ont un noyau clair, vésiculeux, paraissant gonflé, mais non bourgeonnant, et un protoplasme acidophile, mal limité et abondant. De grande taille par rapport aux lymphocytes environnants, elles sont tassées les unes contre les autres et forment ainsi des plages claires qui contrastent avec le manchon lymphocytaire foncé.

Ces éléments ne sont autres que des histiocytes pathologiques, hypertrophiés, à noyau gonflé, qui marquent un premier stade de l'évolution vers l'histiocyte monstrueux de la maladie de Hodgkin (cellule de Sternberg) ou du mycosis fongoïde (cellule mycosique), ou vers la cellule multinucléée du type Langhans. Ce qu'il faut souligner ici, c'est que les cellules épithélioïdes ne sont pas, comme les cellules de Sternberg pour la maladie de Hodgkin, des éléments spécifiques, caractéristiques. On les retrouve, sous un aspect identique, dans d'autres réticuloses ou réticulites. *Seule leur disposition, en une nappe homogène entourée d'un manchon lymphocytaire, est vraiment pathognomonique.*

A côté de ces nodules typiques, il en existe cependant d'autres formes, dont le diagnostic est plus délicat : nodule tuberculoïde avec cellule géante du type Langhans, nodule où les lymphocytes infiltrent la nappe épithélioïde au lieu de la border extérieurement. Souvent il existe à la fois manchon et infiltration lymphocytaires. Le seul caractère de ces nodules atypiques sur lequel on puisse se baser est alors *l'absence complète de toute cellule autre que lymphocyte ou élément épithélioïde.*

L'histogenèse de telles lésions est sujette à controverses. Faut-il voir dans la prolifération épithélioïde un phénomène initial ou un phénomène secondaire signant une certaine « allergie » (au sens propre du terme : réaction diffé-

rente) de l'organisme ? La majorité des auteurs, Pautrier en particulier, se rallie à la première manière de voir. Kyrle cependant aurait vu, sur des biopsies pratiquées en série, une réaction initiale d'inflammation aiguë simple avec lymphocytes, histiocytes et nombreux bacilles de Koch, alors que, plus tard, les bacilles disparaissent et les cellules épithélioïdes apparaissent. Cette interprétation cependant, basée sur la loi de Lewandowsky, s'appuie sur une hypothèse étiologique encore problématique (origine tuberculeuse du B.B.S.).

Toujours est-il, et c'est là le point essentiel, que les nodules caractéristiques du B.B.S. se développent à partir des cellules réticulo-histiocytaires adventicielles, ou des histiocytes tissulaires qui en dérivent, c'est-à-dire à partir des rétothéliums lymphoïdes ou paralymphoïdes dans la systématisation d'Ogata.

**

Les lésions qui viennent d'être décrites sont absolument caractéristiques du B.B.S. bien que chacun des éléments qui les constitue, lymphocytes et cellules épithélioïdes n'ait rien de spécifique.

La maladie de B.B.S. se différencie donc des autres réticulopathies par de nombreux caractères.

Au cours des réticuloses histiomonocytaires, il est fréquent de constater l'apparition de cellules épithélioïdes, parfois même associées à des lymphocytes (réticulo-lymphoses). Mais les analogies en restent là. Jamais l'on ne retrouve la structure nodulaire, avec zones à disposition concentrique. L'hyperplasie réticulaire est diffuse. Il est d'autre part rare d'observer des éléments histiocytaires tous au même stade de cellules épithélioïdes : le polymorphisme histiocyttaire (histiocytes normaux, cellules épithélioïdes, éléments bourgeonnants ou multinucléés) de ces affections contraste avec le monomorphisme de la maladie de B.B.S.

Dans les granulomatoses, l'infiltrat est aussi beaucoup plus polymorphe : cellules réticulaires, cellules épithélioïdes, histiocytes monstrueux, lymphocytes, plasmocytes et polynucléaires se mêlent, en réalisant un aspect bariolé totalement différent.

C'est encore des réticulites nodulaires que la maladie de B.B.S. se rapprocherait le plus, et parmi celles-ci, non pas tant de la tuberculose folliculaire, mais surtout de la lèpre dite tuberculoïde. Les lésions de cette dernière ressembleraient beaucoup, s'identifieraient même, à celles du B.B.S., ainsi que le constate Pautrier. Mais si la ressemblance est frappante, il n'en reste pas moins que ces deux affections n'ont probablement rien à voir entre elles : de même que de la présence de cellules type Langhans l'on ne peut conclure à une nature tuberculeuse, de même une origine lépreuse pour le B.B.S. ne peut être basée sur l'analogie des lésions.

2. LES DIFFÉRENTES LOCALISATIONS

Comme tant d'autres réticuloses, la maladie de B.B.S. possède un territoire très étendu et peut apparaître cliniquement sous des formes extrêmement variables.

Les localisations, non pas prédominantes, mais qui nous intéressent le plus ici, sont les localisations aux tissus mésenchymateux hémopoïétiques.

Les *lésions ganglionnaires* sont d'une grande fréquence et se marquent par des adénopathies plus ou moins généralisées. Le groupe ganglionnaire le plus souvent atteint est le groupe épitrochléen. Les lésions y sont absolument typiques : le tissu ganglionnaire disparaît complètement et il est remplacé par de nombreux nodules épithélioïdes juxtaposés. Il est fréquent de rencontrer dans les ganglions des cellules géantes type Langhans, d'où une source possible de confusion avec la tuberculose (mais il n'y a jamais de caséification).

Les lésions des *formations lymphoïdes digestives*, sans être fréquentes, ont été signalées quelquefois (amygdales, follicules lymphatiques intestinaux).

La *rate* est souvent atteinte, d'où l'apparition d'une splénomégalie. Un fait intéressant est la systématisation des lésions à la pulpe blanche : les nodules apparaissent le plus souvent dans les centres clairs des follicules, donc en plein rétothélium lymphoïde (voir la figure de Nickerson reproduite par Pautrier, p. 176 de son ouvrage).

Les *localisations médullaires* sont actuellement bien connues. Elles peuvent être latentes, décelables seulement par une ponction médullaire (cas de Dressler, de Lucia et Aggeler notamment) ou patentes, entraînant alors des *lésions osseuses d'ostéite kystique* (maladie de Perthes-Jüngling) que l'on trouvera bien représentées dans les nombreuses radiographies de Pautrier. Ces lésions apparaissent autour des endothéliums capillaires, comme d'ailleurs les follicules lymphoïdes néoformés au cours des leucémies lymphoïdes, donc dans un rétothélium paralymphoïde et non myéloïde.

Le *foie* est parfois atteint lui aussi, d'où hépatomégalie. Les lésions y sont d'ailleurs localisées, non pas aux sinusoides (tissu paramyéloïde), mais aux espaces de Kiernan (tissu paralymphoïde).

La *formule sanguine* enfin est très variable. On peut rencontrer une *monocytose* qui signe l'atteinte réticulo-histiocytaire (Chevallier et Ely, Huriez, Dumont et Dehorter). Il existe parfois une certaine éosinophilie. Mais ces altérations sont très inconstantes (Pautrier).

**

D'autres territoires sont cependant aussi souvent atteints, si ce n'est plus, que les territoires hémopoïétiques.

Les *lésions cutanées et muqueuses*, qui ont tout d'abord retenu l'attention, sont assez polymorphes. Elles se présentent sous forme de sarcoïdes à petits ou gros nodules,

en placards (lupus pernio), ou parfois sous forme d'érythrodermie (Schaumann, Pautrier).

Les *lésions pulmonaires*, assez fréquentes, sont d'un intérêt considérable, car elles remettent en question le problème des *granulies froides*. A l'heure actuelle, celles-ci doivent être complètement reconsidérées à la lumière de nos connaissances sur la maladie de B.B.S.

Ces lésions pulmonaires revêtent plusieurs types (voir la thèse d'Ortholan 1939) : elles peuvent être hilaires (adénopathies), pleurales ou parenchymateuses. Dans ce dernier cas, l'aspect radiologique est celui d'une granulie (images micro-nodulaires), ou celui d'une tramite (image en « mailles de filet »). J'ai pu observer récemment, avec A. Balmès, un cas de ce dernier type.

Il existe même des *localisations glandulaires* : parotidiennes, sublingales, lacrymales, testiculaires, surréna-liennes, thyroïdiennes, mammaires, pancréatiques, hypophysaires, etc... D'ailleurs l'existence des localisations parotidiennes et lacrymales remet en question le syndrome de Mickulicz : depuis que l'on connaît la maladie de B.B.S. certains cas de syndrome de Mickulicz y ont été rattachés (Favory et Pluvinage).

Les *manifestations oculaires* (conjonctivite, choroïdite, iritis), ont été, elles aussi, accrues par le rattachement au B.B.S. du syndrome de Heerfordt. Celui-ci (voir la thèse de Camus) est caractérisé par une hypertrophie dure et indolente des parotides, des manifestations oculaires (irido-cyclite), et quelques signes associés moins constants (paraly-sie faciale, hypertrophie des glandes lacrymales ou sous-maxillaires).

Il peut exister des *localisations nerveuses*, le plus souvent dans le système nerveux périphérique (nerfs rachidiens ou craniens, surtout atteinte du facial au cours du syndrome de Heerfordt). Un seul cas incontestable de localisation cérébrale paraît avoir été décrit, celui de Lenartowicz et Rothfeld (1930), où il existait un infiltrat méningé de la base avec lésions intra-parenchymateuses cérébrales, le

tout réalisant un syndrome d'hypertension intra-cranienne.

Enfin les *muscles* eux-mêmes peuvent être atteints, comme l'a signalé Pautrier.

BIBLIOGRAPHIE

Pour les références antérieures à 1940, voir le livre de :

625. PAUTRIER (L.-M.). — Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, Paris, Masson, 1940.

Pour les références des travaux relatifs à l'étiologie, voir la 4^e partie, chapitre IV.

626. ALAJOUANINE, MILLIEZ et MARTIN. — Forme osseuse pure de la maladie de B.B.S. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 27 juin 1941.
BALMÈS (A.) et CAZAL (P.). — Voir 324.
627. BARIETY. — La place nosologique de la maladie de B.B.S. *Progrès Médical*, **69**, 248, 1941.
628. DEGOS. — Manifestations cutanées de la maladie de B.B.S. *Progrès Médical*, **69**, 251, 1941.
629. FAVORY et PLUVINAGE. — Un cas de syndrome de Mickulicz se rapportant à la maladie de B.B.S. *Soc. ophtalmologie*, 19 octobre 1940.
630. FOURESTIER, ALBOU et BÉDÉRÈDE. — Le diagnostic d'une image radiologique « en mailles de filet ». *Presse méd.* 807-808, 1941.
631. HURIEZ, DUMONT et DEHORTER. — Syndrome d'Heerfordt. *Soc. Méd. Nord*, 28 juin 1941.
632. JACOB. — Les déterminations pulmonaires du syndrome de B.B.S. *Progrès Médical*, **69**, 254, 1941.
633. LUCIA et AGGELER. — Sarkoïdose (Boeck), lymphogranulomatose bénigne (Schaumann). Observation sur la moelle osseuse obtenue par ponction sternale. *Acta méd. scand.* **104**, 351, 1940.
634. PAUTRIER (L.-M.). — Maladie de B.B.S. à lésions cutanées du type lupus pernio du nez, lésions osseuses, etc. *Soc. Méd. Hôp Paris*, 21 novembre 1941.
635. — Réflexions à propos de 4 nouveaux cas de maladie de B.B.S. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 novembre 1941.
636. PAUTRIER (L.-M.) et CANUYT (G.). — Maladie de B.B.S. à lésions cutanées, etc. *Réunion dermatol. de Strasbourg* tenue à Bordeaux, le 25 mars 1940.
637. PAUTRIER (L.-M.), DURAND et DUTHEIL. — Maladie de B.B.S. à forme d'infiltrations sarcoïdiques déformantes des doigts, etc. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 novembre 1941.

638. PAUTRIER (L.-M.) et HEIMEDINGER. — Maladie de B.B.S. à forme de parotidite bilatérale, etc. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 novembre 1941.
639. PAUTRIER (L.-M.) et MALGRAS. — Maladie de B.B.S. à forme prédominante de splénomégalie, etc. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 novembre 1941.
640. PERRAULT (M.), SIGUIER (F.) et CAMUS (P.). — Le syndrome de Heerfordt. *Gaz. des Hôp.* **113**, 357-366, 1939.
641. WATRIN, ABEL, GIRARD et CASTELAIN. — Maladie de B.B.S. à forme ganglio-pulmonaire pure. *Soc. Méd. Nancy*, 12 novembre 1941.

CHAPITRE VII

LES RETICULOSES NODULAIRES

b) Formes granulomateuses

- I. *La maladie de Hodgkin-Pallauf-Sternberg.*
- II. *Le mycosis fongoïde.*
- III. *Granulomatoses atypiques.*

Il est utile de revenir, au début de ce chapitre, sur l'emploi du terme de « nodule » et de « nodulaire ».

Utilisés d'abord à propos des « inflammations nodulaires », ces termes signifient qu'un processus pathologique ne s'accroît pas d'une manière centrifuge indéfinie, mais simplement par juxtaposition de nouvelles lésions à accroissement limité. Or, ce qui empêche l'extension indéfinie de ces lésions nodulaires, c'est leur structure hétérogène, leur « centralisation » sur des éléments particuliers.

Le nodule « idéal » qui peut être pris pour type est formé d'un *amas d'éléments épithélioïdes* qui le centre, entouré d'un *tissu granulomateux* polymorphe (histiocytes, plasmocytes, lymphocytes, granulocytes).

Nous avons vu au chapitre précédent un exemple où le tissu granulomateux disparaît, ce qui réalise un nodule purement épithélioïde. Malgré ce, les lésions restent toujours nodulaires, le tissu granulomateux n'étant qu'accessoire.

Mais il en va tout autrement dans les affections qui nous intéressent ici : le centre épithélioïde disparaît, ce qui amène la « décentralisation » des lésions. Seul le tissu granulomateux persiste.

Dans certains cas particulièrement démonstratifs, la disposition reste toujours nodulaire (« nodules granulomateux »). Mais le plus souvent les nodules sont beaucoup moins nets et prennent l'apparence de nappes à structure homogène.

Cependant, malgré cette structure nodulaire, beaucoup moins nette, il est commode de rapprocher les réticulites nodulaires, la maladie de Besnier-Boeck-Schnaumann et les granulomatoses. *Il convient simplement de considérer le tissu granulomateux comme formé de nodules « décentralisés » par la disparition des éléments épithélioïdes.*

Nous verrons d'ailleurs que cette conception cadre aussi avec certaines considérations étiologiques (nature métatuberculeuse de la maladie de Hodgkin).

**

C'est parmi les granulomatoses (1) que se trouve la réticulose la mieux connue et la plus anciennement individualisée, *la maladie de Hodgkin-Paltauf-Sternberg* ou lymphogranulomatose maligne. Cette affection, décrite bien avant que fussent connus le système réticulo-histiocytaire et sa pathologie, a été classée tantôt parmi les maladies du sang, tantôt parmi celles des ganglions ou du tissu lymphatique. Il en est pour elle comme pour la mononucléose infectieuse : sa place exacte doit être parmi les maladies du mésenchyme actif dont elle est une des plus représentatives.

Du fait que cette affection, contrairement à de nombreuses autres réticuloses, est bien connue, je serai très bref à son sujet. Aussi bien a-t-elle inspiré de nombreuses monographies dues à la plume d'auteurs bien plus qualifiés. Et ce n'est pas en quelques pages que l'on pourrait avoir la prétention d'en traiter à fond. Aussi me bornerai-je à indiquer les principaux caractères qui en font une réticulo-

(1) Remarquons, une fois pour toutes, que ce terme consacré par l'usage est incorrect, le suffixe « omatose » devant être réservé aux néoplasies systématisées. Le terme de « lymphogranulomatose » est d'ailleurs encore plus incorrect.

pathie et à discuter quelques points qui sont restés dans l'ombre.

Mais il existe, à côté de la maladie de Hodgkin, d'autres granulomatoses dont certaines à l'heure actuelle sont difficiles à classer. Une autre entité morbide s'individualise et, en s'opposant à la précédente, forme le deuxième « pôle » des granulomatoses : c'est l'affection désignée par le pléonasme barbare, mais consacré par l'usage, de « *mycosis fongoïde* » (1).

Les deux premiers paragraphes de ce chapitre seront consacrés à ces deux affections, le troisième à des cas atypiques qui se rapprochent de l'un ou l'autre de ces types, et à des cas dont la place parmi les réticuloses granulomateuses n'est peut-être encore que provisoire.

1. LA MALADIE DE HODGKIN-PALTAUF-STERNBERG

Sans vouloir revenir sur le lieu commun des symptômes de la maladie de Hodgkin, je me bornerai à signaler les particularités qui l'intègrent au groupe des réticuloses et qui l'individualisent parmi les granulomatoses (2).

Comme on le sait, le tissu hodgkinien est caractérisé avant tout par son *évolution nodulaire* et son *polymorphisme cellulaire*. Si le second de ces caractères est bien connu, le premier l'est moins, bien que Favre, Croizat et Guichard dans leur remarquable rapport au Congrès Français de Médecine de 1932, l'aient nettement mis en évidence. Pour eux, et je ne pourrai que souscrire entièrement à leur opinion, la maladie de Hodgkin se distingue nettement par ces deux traits des autres réticuloses : « La granulomatose maligne procède essentiellement par essaimage nodulaire ». « Il est facile de conclure au caractère monomorphe, homo-

(1) Ou du moins certains cas de mycosis, les autres n'étant en réalité que des réticulo-sarcomes cutanés.

(2) Le problème étiologique et, en particulier, celui des rapports avec la tuberculose, seront envisagés dans la 4^e Partie, consacrée à l'étiologie générale des réticulopathies.

gène et diffus des réticuloses (1), contrastant avec l'évolution nodulaire et l'aspect bariolé des foyers *granulomateux* » (pages 52 et 53 de leur rapport).

Le polymorphisme des lésions hodgkiniennes est à la fois local et régional : c'est un polymorphisme cytologique et histologique. L'aspect des lésions est extrêmement variable selon les territoires de l'organisme et aussi selon le temps. Ce polymorphisme histologique est dû surtout à la prépondérance d'un ou plusieurs types cytologiques : éléments réticulaires ou histiocytaires, éléments hématiques, éléments conjonctivo-fibreux.

Le tissu hodgkinien est en effet formé d'un assemblage d'éléments extrêmement divers, qui peuvent se montrer en proportions variables. C'est là le polymorphisme local ou cytologique, nommé aussi « bariolage cellulaire ». Les éléments cellulaires que l'on rencontre appartiennent à trois lignées :

1° Lignée réticulo-histiocytaire : cellules réticulaires plus ou moins modifiées, histiocytes, cellules de Sternberg.

2° Lignée hématique : éléments myéloïdes (polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, myélocytes), éléments lymphoïdes (lymphocytes), éléments plasmocytaires enfin.

3° Lignée conjonctivo-fibreuse : fibroblastes et fibrocytes.

Les *cellules réticulaires* sont toujours modifiées. Elles sont à la fois hypertrophiées et hyperplasiées. Le cytoplasme en est tuméfié et gonflé, le noyau énorme présente souvent des figures mitotiques. Beaucoup plus nombreuses qu'à l'état normal, elles forment par endroits de véritables plages d'hyperplasie réticulaire. Elles peuvent contenir parfois des granulations lipidiques. En certains endroits, elles se mobilisent tout en présentant les mêmes altérations, ce qui réalise une *hyperplasie histiocytaire*.

Dans certaines formes, les cellules réticulaires peuvent présenter une activité érythrophagique marquée, ce qui entraîne une anémie intense (voir les publications récentes de Marchal et de ses collaborateurs).

(1) Il s'agit là de réticuloses histiomonocytaires.

Parfois, les cellules réticulo-histiocytaires se fusionnent et forment des plasmodes à nombreux noyaux, ainsi que l'a montré Hagio (« cellules réticulo-plasmoïdéales » de cet auteur) (1).

Mais l'élément caractéristique du tissu hodgkinien est la cellule de Sternberg. Cette cellule est de grande taille (20 à 30 μ en moyenne, parfois plus), pourvue d'un protoplasme abondant, homogène, assez chromophile, mais elle est surtout caractérisée par son noyau très polymorphe, vésiculeux, possédant de volumineux nucléoles, le plus souvent bourgeonnant et boursoufflé. La plupart des auteurs s'accordent à reconnaître en elle un histiocyte monstrueux.

Ces éléments sont d'ailleurs en nombre très variable : parfois très abondants, il faut souvent une recherche attentive pour en trouver deux ou trois par coupe.

Urtubey a tenté, sans succès, leur coloration vitale au moyen de carmin lithiné. Cette constatation négative ne doit pas nous étonner : nous l'avons déjà faite à propos des mégacaryocytes, de la maladie de Kaposi et des réticuloses histiomonocytaires.

L'opinion qui prévaut à l'heure actuelle sur l'origine des cellules de Sternberg est celle de Ziegler. Cet auteur admet une origine histiocyttaire et réticulaire. On trouve d'ailleurs dans la plupart des coupes de tissus hodgkiniens tous les stades intermédiaires entre l'histiocyte ou la cellule réticulaire à noyau bourgeonnant et la cellule de Sternberg.

**

Une hypothèse intéressante, déjà signalée plus haut, doit être évoquée à nouveau ici : c'est celle de Medlar (1931-1937), pour qui la cellule de Sternberg est identique au mégacaryoblaste. Cet auteur se base sur deux arguments principaux : la ressemblance frappante entre les deux éléments, et la constatation fréquente d'une hyperplaquettose au

(1) Mais l'observation de Hagio était-elle bien une maladie de Hodgkin, et non pas une réticulose histiomonocyttaire du type Dustin-Weil ?

cours de la maladie de Hodgkin (1). Il considère ainsi cette affection comme une *mégacaryoblastose* ou un *mégacaryoblastome*. Pittaluga s'est élevé récemment contre cette interprétation et, par une étude cytologique minutieuse, a montré certaines différences existant entre cellule de Sternberg et mégacaryoblastes. Il n'en reste pas moins que cette ressemblance est troublante. Elle avait d'ailleurs été notée par de nombreux histologistes ou hématologistes (Favre, Chevallier, par exemple).

A la réflexion cependant, la querelle paraît assez byzantine. D'après les données actuelles, les mégacaryocytes paraissent dériver des cellules réticulo-histiocytaires, et non des myéloblastes comme on l'admettait autrefois. Aussi les cellules de Sternberg et les mégacaryocytes apparaissent-ils les uns et les autres comme des éléments monstrueux, à noyau bourgeonnant, provenant des mêmes éléments réticulo-histiocytaires. Mais les premières se forment dans des conditions pathologiques, les seconds dans des conditions physiologiques. Toute la différence est là. Pratiquement d'ailleurs, et nous reviendrons plus loin sur ce fait, les mégacaryocytes sont toujours accompagnées par du tissu myéloïde (myélocytes et érythroblastes).

Reste à savoir si, comme le soutient Medlar, les cellules de Sternberg sont plaquettogènes. Du fait que l'on n'a jamais encore décrit des aspects cytologiques correspondant à ce phénomène, c'est là le point sensible de la thèse de Medlar. Cependant, si l'on admet, comme j'ai essayé de le montrer (voir 1^{re} Partie, Chapitre II), que la plaquettopoïèse n'est pas un « devenir » inéluctable du mégacaryocyte, mais un épiphénomène facultatif et susceptible de se produire à un stade quelconque de l'évolution de l'élément (depuis la cellule réticulaire), on peut concevoir que les choses se passent de même en ce qui concerne les cellules de Sternberg. Celles-ci d'ailleurs, si on les considère comme

(1) Le nombre des plaquettes est en effet très souvent augmenté, atteignant 450.000 à 600.000. Ce signe qui n'est pas très connu, serait presque aussi constant que l'éosinophilie ; il est considéré par Chevallier comme de mauvais pronostic.

homologues des mégacaryocytes, ne doivent pas être *ipso facto* plaquettopoïétiques, car ce sont des homologues anaplasiques. Les choses se passent comme pour le leucoblaste de la leucémie aiguë (cellule anaplasique) qui, bien qu'homologue du leucoblaste normal, n'est plus leucopoïétique. L'explication de l'hyperplaquettose hodgkinienne résiderait alors dans une excitation des mégacaryocytes normaux.

Il existe là un beau sujet d'études, qui se raccorde d'ailleurs à la biologie du mégacaryocyte, encore très peu connue.

Mais revenons, après cette digression, à l'objet de ce paragraphe. Il existe donc incontestablement, dans la granulomatose maligne, une grosse réaction réticulo-histiocytaire. Peut-on la considérer comme l'origine des autres lésions ? En un mot, la maladie de Hodgkin est-elle une réticulose ?

On peut répondre à cette question par l'affirmative. Si l'on éprouve quelque difficulté à établir l'origine locale ou sanguine des polynucléaires neutrophiles, l'origine réticulaire des éosinophiles, des plasmocytes et des fibroblastes est incontestable. Ce phénomène se raccorde d'ailleurs au problème de l'hémopoïèse locale étudié dans la II^e Partie de cet ouvrage.

En définitive, l'atteinte réticulaire, au cours de la maladie de Hodgkin, s'extériorise par trois processus, comme le fait remarquer Nanta en l'opposant au mycosis :

- une réaction réticulaire pure,
- une réaction hémopoïétique,
- une réaction fibrocytaire.

L'on peut enfin se demander si certaines parties du système réticulo-histiocytaire sont particulièrement prédisposées aux lésions hodgkiniennes. La réponse est facile à donner au moyen de la systématisation d'Ogata. En effet :

1° La plupart des formes de la maladie de Hodgkin ont une *systématisation lymphoïde* (réthéliums lymphoïdes). Les organes atteints sont ceux qui contiennent du tissu lymphoïde : ganglions lymphatiques, pulpe blanche splénique, formations lymphoïdes du tube digestif.

2° Moins fréquemment, les lésions atteignent aussi les *réthéliums paralymphoïdes* (adventiciels), ce qui explique leur ubiquité et leur dissémination dans tout l'organisme, tous les organes contenant des adventices vasculaires.

3° Enfin rarement, les réthéliums *myéloïdes* ou *paramyéloïdes* sont atteints (moelle osseuse, pulpe rouge de la rate, sinusoides du foie).

La maladie de Hodgkin peut donc être considérée comme une réticulose granulomateuse, avec triple réaction réticulaire, hémopoïétique et fibrocytaire, à systématisation lymphoïde et paralymphoïde prépondérante.

2. LE MYCOSIS FONGOÏDE

On a réuni pendant longtemps sous le terme de mycosis fongoïde toutes les réticuloses cutanées, toutes les hémato-dermies inclassables et qui n'entraient pas dans les cadres préexistants. Aussi ne peut-on qu'applaudir au choix heureux de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie, qui en a fait l'objet de la Réunion dermatologique de Strasbourg, en 1937. La belle moisson des faits, venant de divers pays, qui ont été produits à cette réunion apporte une large contribution à la compréhension de cette affection.

Les études récentes ont montré qu'il faut écarter de ce groupe un certain nombre de cas que Lapière propose de rassembler sous la dénomination vague de « tumeurs fongoïdes » et qui comprennent des affections non granulomateuses (lymphodermies, réticulo-sarcomes cutanés, réticuloses histiomonocytaires cutanées, etc.). Après cette élimi-

nation, il reste une entité clinique bien définie, appartenant au groupe des granulomatoses, le mycosis fongoïde vrai.

Le mode de début du mycosis fongoïde est variable. On en distingue trois types principaux. Dans *la forme classique* (type Alibert-Bazin), il est marqué par une série de phénomènes, nommés « manifestations prémycosiques » : prurit intense fugace ou persistant, érythèmes évoluant par poussées, placards de lichénification ou d'eczématisation. Cette période de début peut s'échelonner sur quelques années. A l'opposé de ces manifestations pré-mycosiques polymorphes, il est des cas où s'installe une érythrodermie généralisée et persistante, donnant au malade un aspect « astacoïde » caractéristique (« homme rouge » de Hallopeau). C'est là la forme *érythrodermique* du mycosis (type Hallopeau-Besnier). Enfin dans un troisième type, les manifestations pré-mycosiques manquent et les tumeurs apparaissent d'emblée, c'est *la forme à tumeur d'emblée* (type Vidal-Brocq).

La période d'état est caractérisée par l'apparition des *tumeurs mycosiques cutanées*. Ce sont des placards épaissis ou de véritables tumeurs, de dimensions variables, d'abord recouverts d'un épiderme aminci et rougeâtre (aspect « en tomate »), et qui s'ulcèrent rapidement. Selon le nombre des tumeurs et les signes qui les accompagnent, plusieurs formes cliniques s'individualisent : forme à tumeurs en nombre restreint, avec éruptions polymorphes ou érythrodermie, forme à tumeurs peu nombreuses sans autres manifestations, forme multitumorale, forme à tumeur d'emblée suivie d'éruption polymorphe (*typus inversus*).

Souvent le syndrome typique est accompagné de *variations dans la formule sanguine* : éosinophilie (jusqu'à 17 %) monocytose (jusqu'à 50 %), polynucléose basophile (mast-leucocytose) à 7 % dans un cas de Radaeli, leucocytose parfois. Mais ces signes hématologiques sont très inconstants et il ne faut pas compter sur eux pour faire le diagnostic.

**

Au polymorphisme clinique s'oppose la constance de l'aspect histologique dans tous les cas de mycosis vrai. La biopsie est donc un élément fondamental du diagnostic.

Comme le tissu hodgkinien, le tissu mycosique est caractérisé par son aspect bariolé et son polymorphisme cellulaire. C'est une granulomatose typique, mais son évolution nodulaire est beaucoup moins nette.

L'infiltrat mycosique se produit primitivement autour des capillaires du derme, qui parfois sont plus nombreux qu'à l'état normal. De là, il se répand dans le tissu conjonctif dermique avoisinant. On y rencontre tous les éléments caractéristiques du granulome : lymphocytes surtout, neutrophiles, éosinophiles et plasmocytes : ces derniers étant peut-être moins nombreux que dans la maladie de Hodgkin.

Cependant la plus grande partie de l'infiltrat est formé de cellules réticulo-histiocytaires : cellules réticulaires hypertrophiées, histiocytes plus ou moins déformés et bourgeonnants. Comme dans la maladie de Hodgkin où les éléments réticulo-histiocytaires évoluent vers une cellule monstrueuse, la cellule de Sternberg, dans le mycosis ces mêmes éléments produisent une cellule caractéristique, la *cellule mycosique*. C'est une « grande cellule, généralement mononucléée, claire, ronde ou ovale, à protoplasme abondant, d'autant plus pâle que la cellule est plus volumineuse, à noyau clair, un peu excentrique, ovale, parfois jumelé ou réniforme et formé d'un réseau de chromatine fin, mais dense, du même type que celui des lymphocytes ou des monocytes, avec un gros nucléole » (Nanta). On peut rencontrer dans le tissu mycosique toutes les formes de transition entre l'histiocyte et la cellule mycosique. Il existe parfois en plus des cellules épithélioïdes ou des cellules géantes type Langhans (Zoon).

Tous les auteurs sont d'accord sur l'histogénèse de ces lésions. Là encore les modifications réticulo-histiocytaires

sont primordiales. Pautrier parle d'un « retour à l'état embryonnaire » du tissu conjonctif, donc d'un retour au stade réticulo-histiocytaire. Pour Grynfeldt, Margarot et P. Rimbaud l'hyperplasie histiocytaire se produirait *in situ* à partir des cellules adventicielles (périthélium d'Eberth ou mésenchyme post-embryonnaire de Laguesse). Enfin, pour Cailliau, les lésions évolueraient schématiquement en deux phases : retour du tissu dermique à l'état syncytial réticulé (phase érythrodermique), puis modification nucléaire et cytoplasmique et apparition des cellules mycosiques (phase tumorale).

Il s'agit donc de toutes façons d'une réticulose cutanée, ainsi que l'avaient déjà énoncé, en 1930, Berger et Vallée, et la conception de Grynfeldt, Margarot et Rimbaud met bien en évidence son origine périthéliale. En définitive, le mycosis fongoïde peut donc être considéré comme une *réticulose granulomateuse à systématisation paralymphoïde prédominante*. Elle se distingue surtout de la maladie de Hodgkin par l'absence de fibrose et par les caractères des cellules mycosiques, différentes par leurs attributs des cellules de Sternberg.



Il ne faut cependant pas croire, comme certains le pensent, que le mycosis fongoïde est une affection strictement cutanée, qui s'oppose par là aux manifestations ganglionnaires ou viscérales du Hodgkin. Ce n'est qu'une question de fréquence relative. Comme la maladie de Hodgkin, mais plus rarement il est vrai, le mycosis peut s'attaquer aux ganglions et à tous les viscères. On connaît des localisations pleurales, cardiaques, péritonéales, hépatiques, digestives, etc. Les plus intéressantes sont les localisations ganglionnaires et nerveuses.

Il existe souvent des adénopathies plus ou moins généralisées au cours de mycosis fongoïdes. Cependant les lésions ne sont pas en général spécifiques (Pautrier). Il n'en

est pas moins vrai que, dans quelques cas, un véritable tissu mycosique peut se développer dans les ganglions, mais secondairement aux lésions cutanées (est-ce par propagation métastatique ?) ainsi que le montre par exemple le cas de Pautrier et Woringer (1939). Le tissu hyperplasié ganglionnaire est alors en tous points semblable au tissu hyperplasié cutané.

Les localisations nerveuses sont rares, mais n'en sont pas pour cela moins intéressantes. Bussalai (1931) décrit un malade atteint de mycosis et présentant des troubles nerveux (céphalée, strabisme, anisocorie) qu'il attribue à cette affection. Buschke, Simons et Anders (1932) ont décelé au cours d'un cas analogue la présence dans le liquide céphalo-rachidien, de cellules anormales, mycosiques, et d'éosinophiles, qui signent ainsi des lésions méningées. Enfin, un cas particulièrement bien étudié est celui de Moncorps et Borger (1932) qui présentait une généralisation des lésions mycosiques aux testicules et surtout au système nerveux : infiltrats denses des méninges (autour des vaisseaux), de l'encéphale (noyau caudé, ganglion de Gasser), et de certains nerfs craniens (trijumeau, nerfs optiques).

Récemment Faber a décrit un cas de mycosis localisé aux viscères (foie, rate) et aux ganglions péritonéaux sans aucune lésion cutanée.

Enfin, signalons que Lapière et de Weerdt ont décrit dans la moelle osseuse une réaction histioïde polymorphe qui se rencontrerait dans presque tous les cas de mycosis.

3. GRANULOMATOSES ATYPIQUES

Si l'on parcourt les publications sur les granulomatoses, en particulier celles de la Réunion dermatologique de Strasbourg de 1937, on ne peut qu'être impressionné par le grand nombre de cas décrits comme « atypiques » ou

« inclassables ». Il est cependant possible à la lumière des connaissances actuelles sur les réticulopathies, de les rattacher à certains types connus.

Tout d'abord on peut éliminer des granulomatoses un certain nombre de cas qui ne sont en réalité que des *sarcomes*, réticulo-sarcomes surtout (voir Chap. XII), cutanés (sarcomes fongoïdes de Lapière assimilés par Cailliau à des réticulo-sarcomes type Ewing). La distinction entre sarcomes et granulomatoses est d'ailleurs facile, ne serait-ce que d'après l'aspect monomorphe des lésions.

Une deuxième série de cas peut se rattacher aux *réticuloses histiomonocytaires* cutanées (voir chap. IV). Le type en est la belle observation de Bonne et Lodder (de Java) décrite sous la dénomination de « eigentümliche, dem Lymphogranulom und der Mycosis fongoïdes verwandte Allgemeinerkrankung » (1929). Beaucoup plus récemment (1940), Sézary et Callerot ont publié un cas de « granulomatose cutanée » que Sézary a nommé ensuite avec raison « forme cutanée de la réticulose aiguë maligne » (1941). De même l'observation de Sézary et Lévy-Coblentz (1940) décrite comme « granulomatose cutanée papuleuse profonde » peut être considérée comme une réticulose histiomonocytaire (1).

Dans cette série encore, le diagnostic histologique peut être fait par la systématisation des lésions aux seuls histiocytes.

L'observation de Lapière, publiée sous la dénomination de « granulome éosinophilique », peut être aussi rapprochée, mais avec beaucoup de prudence, de la réticulose histiomonocytaire. En effet elle ne rappelle le granulome éosinophilique décrit par Nanta et Gadrat ni par son aspect clinique, ni par son aspect histologique (infiltrat réticulo-histiocytaire avec nombreux éosinophiles), et la constatation d'une forte éosinophilie sanguine ne suffit pas à en faire un granulome éosinophilique.

(1) De l'avis même de Sézary (communication écrite).

Une troisième série de faits se rattache, non pas aux réticuloses histiocytaires ou histiomonocytaires pures, mais aux *réticuloses histiomonocytaires associées* (Chap. V), en particulier aux *réticuloses lymphoblastiques*. L'infiltrat n'est plus monomorphe, mais dimorphe, l'hyperplasie portant sur les éléments réticulo-histiocytaires et sur les éléments lymphoïdes. Tels sont : le cas de Schwartz, Grevilliot et Géry (1) (« réticulo-granulomatose maligne à prédominance cutanée et musculaire »), les trois cas de Pautrier et Woringer (« granulomatose en tumeurs de la face », « granulomatose ayant débuté par des lésions cutanées à type d'érythème annulaire centrifuge », « granulomatose à tumeurs nombreuses, généralisées à la face et à tout le corps »). Il est peut-être permis d'en rapprocher encore le cas de Weill (« granulomatose de nature indéterminée ») et les deux cas de Pautrier (« érythrodermie avec tumeurs mycosiques et leucémie lymphoïde », « granulomatose à type clinique de sarcoïdes hypodermiques ») (2).

Le cas de Lefèvre, Coirre et Lévy-Coblentz paraît s'apparenter au *granulome éosinophilique* (réticulite nodulaire, cf. chap. II).

Enfin, les cas qui ont été décrits sous le terme de « lipoïdo-granulomatoses » ou de « granulomatoses lipoïdiques » doivent être rangés parmi les *réticuloses lipoïdiques* (cf. chap. XI).

Voilà donc écartées du cadre des réticuloses granulomateuses un certain nombre d'observations. Que reste-t-il encore comme granulomatoses atypiques ?

Le cas de Friart (« mycosis fongoïde à cellules géantes ») et celui de Touraine, Lepagnol et Neret (« réticulo-endothéliose para-mycosique ») peuvent être considérés comme des mycosis, ainsi que peut-être celui de Cornil, Vigne et Mosinger (« granulome fongoïde ulcératif subaigu avec

(1) Ce cas, qui fait l'objet de la thèse de Grevilliot (1932) a d'ailleurs été classé par Oberling parmi les « réticuloses avec leucémie lymphoïde ».

(2) Toutes ces observations ont été publiées à la réunion dermatologique de Strasbourg de 1937.

réticulo-endothéliose cutanée, ganglionnaire, splénique, hépatique »). Par contre le cas de Foulon (réticulo-endothéliose simulant la lymphogranulomatose ») paraît s'apparenter à la maladie de Hodgkin.

Nous voyons en définitive que, malgré la description de nombreux cas atypiques, la distinction des réticuloses granulomateuses en maladie de Hodgkin et mycosis fongoïde demeure inchangée.

BIBLIOGRAPHIE

642. BERGER et VALLÉE. — Le mycosis fongoïde est une REose de la peau. *Presse Méd.*, 177, 1930 I.
BONNE et LODDER. — Voir 418.
643. BUKOWSKI (R.). — Zur Klinik der Lymphogranulomatose des Magens. *München. Med. Woch.*, 85, 2021-2022, 1938.
644. BUSCHKE, SIMONS et ANDERS. — Mycosis fongoïdes mit Beteiligung des Zentralnervenssystems. *Berl. dermat. Gesellschaft.*, 13 décembre 1932.
645. BUSSALAI. — Micosi fongoïde a tumori d'emblée. *Boll. Soc. Ital. Dermat.*, 220, 1931.
646. CAILLIAU. — A propos de l'histogénèse du mycosis fongoïde. *Ann. Dermat. Syph.*, 857, 1938.
647. CHEVALLIER et BERNARD. — La maladie de Hodgkin. Paris, Masson, 1932.
648. CORNIL, VIGNE et MOSINGER. — Type de granulome fongoïde ulcératif subaigu avec REose cutanée, ganglionnaire, splénique, hépatique et présence d'hyalinisation réticulaire. *Bull. Soc. Dermat. Syph.*, 44, 1394, 1937.
649. FABER. — Mycosis fongoïdes in den inneren Organen ohne Hautveränderungen. *7. Tagung der Ungarischen Path. Gesellsch.*, Budapest, 1938.
650. FAVRE, CROIZAT et GUICHARD. — Les formes anormales de la granulomatose maligne. *XXII^e Congrès fr. de Médecine*, Paris, 1932.
651. FOULON (P.). — REose simulant la lymphogranulomatose de Palfau-Sternberg. *Ann. Anat. path.* 11, 516, 1934.
652. FRIART. — Mycosis fongoïde (?) à cellules géantes. *Bull. soc. Dermat. Syph.* 1407, 1937.
653. GRYNFELTT (E.), MARGAROT (J.) et RIMBAUD (P.). — Remarques sur l'histogénèse et sur l'étiologie du mycosis fongoïde. *Bull. Soc. dermat. Syph.*, 1389, 1937.
- HAGIO. — Voir 459.
- LAPIÈRE. — Voir 474.

654. — Les granulomès malins fongoïdes. *Bull. Soc. Derm. Syph.* 1290, 1937.
655. — Etude comparative du mycosis fongoïde et de la maladie de Hodgkin. *Rev. Belge Sc. Méd.* 10, 157, 1938.
656. LAPIÈRE et DE WEERDT. — L'aspect de la moelle osseuse dans le mycosis fongoïde. *Soc. Fr. Hémat.* 6 févr. 1939.
657. LEFÈVRE, COIRRE et LÉVY-COBLENTZ. — Granulomatose cutanée à évolution fébrile avec éosinophilie sanguine à 46 % sans déterminations ganglionnaires. *Bull. Soc. Dermat. Syph.* 1604, 1937.
658. LÖVGREN (O.) et WESTMANN (C.). — On the etiology of — and supposed relations between — lymphogranulomatosis maligna and mycosis fungoides. *Acta Med. Scand.* 108, 387-397, 1941.
659. MARCHAL, MAHOUEAU et FREYSSINAUD. — Anémie, aleucie hémorragique et ictère hémolytique, complications terminales d'une maladie de Hodgkin. *Soc. Fr. Hémat.*, 19 décembre 1940.
660. MARCHAL, MAHOUEAU, LE LOCH et BRUN. — L'activité érythrophagique dans les formes anémiques de la lymphogranulomatose maligne. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 17 janvier 1941.
661. MARGAROT (J.), RIMBAUD (P.) et RAVOIRE (J.). — Quelques aspects cliniques et histopathologiques des hémato dermaties à forme tumorale. *Montpellier méd.* 15, 211-228, 1939.
662. MASSOT et PELLÉ. — Un cas de granulomatose maligne à détermination vertébrale primitive (forme pseudo-pottique de la maladie de Hodgkin). *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 24 février 1939.
663. MEDLAR. — An interpretation of the nature of Hodgkin's disease. *Amer. J. path.* 499, 1931.
664. MEDLAR, HORNBAKER et ORDWAY. — An interpretation of the nature of Hodgkin's disease. *Folia Haemat.* 57, 52, 1937.
665. MONCORPS et BORGER. — Mycosis fungoides mit mykosiden Veränderungen im Gehirn und in den Gehirnnerven. *Virchows Arch.* 286, 157, 1932.
666. NANTA. — Mycosis fongoïde. In *Nouvelle prat. dermat.* (539, 5).
667. — In Discussion sur le mycosis fongoïde. *Bull. Soc. Dermat. Syph.* 1444, 1937.
668. PAUTRIER (L.-M.). — Mycosis fongoïde à forme érythrodermique évoluant depuis 19 ans et s'accompagnant d'adénopathies généralisées. Absence de spécificité des lésions ganglionnaires. *Bull. Soc. dermat. Syph.* 1302, 1937.
669. — Erythrodermie quasi-généralisée mais respectant des îlots de peau saine, avec petites tumeurs à formule histologique de mycosis fongoïde, etc. *Bull. Soc. dermat. Syph.* 1307, 1937.

670. — A propos de l'anatomie pathologique du mycosis fongoïde. *Bull. Soc. dermat. Syph.* 1365, 1937.
671. — Granulomatose à type clinique de sarcoides hypodermiques de la face, etc. *Bull. Soc. dermat. Syph.* 1532, 1937.
PAUTRIER (L.-M.) et WORINGER. — Voir 601-602-603.
672. — Mycosis fongoïde généralisé, forme érythrodermique et tumorale. Le ganglion mycosique. *Bull. Soc. Dermat. Syph.* 498, 1939.
673. PAUTRIER (L.-M.), WORINGER et CHORAZAK. — Le mycosis fongoïde à tumeur d'emblée. *Bull. Soc. Dermat. Syph.* 1323, 1937.
674. PITTALUGA (G.). — Cellules de Sternberg et mégacaryocytes. *Le Sang*, 13, 823, 1939.
675. RADAELI. — Sopra un caso di micosi fungoïde. *Boll. Soc. ital. Dermat.* 223, 1931.
676. SANTOIANNI (G.). — Contributo alle moderne concezione sulla istogenesi della micosi fungoïde. *Arch. ist. Bioch. Ital.* 8, 99, 1936.
SCHWARTZ, GREVILLIOT et GÉRY. — Voir 613.
SÉZARY (A.). — Voir 516.
SÉZARY (A.) et CALLEROT. — Voir 520.
677. TOURAINE, LÉPAGNOL et NÉRET. — REose para-mycosique. *Soc. Fr. Dermat. Syph.* 8 décembre 1938.
URTUBEY. — Voir 304.
678. WEILL. — Evolution d'une granulomatose de nature indéterminée. *Bull. Soc. Dermat. Syph.* 1527, 1937.
679. ZIEGLER (K.). — Die Hodgkinsche Krankheit. Iena, Fischer, 1911.
680. ZON. — Notes diagnostiques et thérapeutiques au sujet du mycosis fongoïde. *Bull. Soc. Dermat. Syph.* 1282, 1937.

CHAPITRE VIII

LA MALADIE DE CHAUFFARD-STILL

I. Caractères généraux.

II. Deux observations de maladie de Chauffard-Still.

III. Remarques sur quelques points des observations précédentes.

IV. Maladie de Chauffard-Still et réticuloses.

Intermédiaire entre les granulomatoses et les fibro-réticuloses, la maladie de Chauffard-Still possède une place à part, toute spéciale, où elle se trouve isolée. Elle offre, de plus, un exemple des cas assez nombreux où l'atteinte peut, à l'occasion, déborder le système réticulo-histiocytaire, et s'étendre à tout le mésenchyme.

Il est absolument inutile ici d'envisager dans les détails cette affection. Aussi bien il serait difficile de faire mieux que les récentes mises au point en langue française, celles de Chevallier (1930), de Neumann (1933) et surtout celle, plus récente, de Barnay (1937). Je me bornerai donc à énumérer rapidement dans un premier paragraphe, les caractères généraux du syndrome. Un second paragraphe sera consacré à l'exposé de deux observations présentant quelque intérêt. Ces deux cas seront étudiés synthétiquement dans un troisième paragraphe. Enfin, dans le quatrième, je tâcherai de montrer que la maladie de Chauffard-Still est bien une maladie du mésenchyme actif, et de la situer parmi celles-ci.

1. CARACTERES GENERAUX

Dans cet exposé, il sera fait de larges emprunts aux travaux de Chevallier, de Neumann et de Barnay.

L'individualisation de cette affection est due à trois auteurs : Chauffard et Ramond chez l'adulte (1896), Still chez l'enfant (1897).

Sa symptomatologie est caractérisée par la triade devenue classique, arthropathies, adénopathies, splénomégalie.

Les *arthropathies* constituent le signe majeur. Elles sont symétriques et centripètes, débutant en général par les extrémités. Elles évoluent par poussées inflammatoires entre lesquelles l'aspect est celui d'un rhumatisme fibreux ankylosant. Peu à peu des déformations apparaissent comme dans les rhumatismes chroniques. D'une façon générale, les auteurs s'accordent à ne trouver aucune modification radiologique. Anatomiquement il existe seulement une fibrose de la capsule et de la synoviale, avec infiltration lymphocytaire diffuse.

Les *adénopathies* distinguent le type Chauffard-Still des autres rhumatismes fibreux. Elles sont généralisées mais modérées, sans péri-adénite, indolores. Par contre, au moment des poussées, les ganglions deviennent douloureux et augmentent de volume. Anatomiquement, il existe trois caractères : *fibrose réticulaire*, surtout hilare, par épaissement et néoformation de fibres grillagées, « *cellulo-réticulose* » (Chevallier), terme créé pour désigner la prolifération des cellules réticulaires qui bourrent les sinus et qui envahissent les centres germinatifs folliculaires (Lévi), enfin *granulomateuse* par apparition de nombreux polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, et par transformation de lymphocytes en plasmocytes.

La *splénomégalie* enfin, moins constante se rencontre dans les deux tiers des cas. Elle est en général modérée. L'examen anatomique montrerait des lésions de splénite

inflammatoire, avec parfois nodules de Gandy-Gamna. Dans un cas de Barnay, il existait une cellulo-réticulose avec hyperplasie lympho-histiocytaire.

Parmi les *autres signes*, il faut signaler : une hépatomégalie fréquente, avec infiltration histiocytaire ou granulomateuse des espaces biliaires (cas de Barnay) des lésions cardiaques (adhérences péricardiques, parfois endocardite), des lésions osseuses (caries dentaires, rétrognathisme) un certain degré d'exophtalmie, etc.

Les *recherches de laboratoire* ont parfois donné quelques résultats intéressants. L'étude chimique du sang montre souvent une augmentation de la calcémie et de la cholestérolémie. En ce qui concerne l'hématologie, il faut signaler : pendant les poussées aiguës une leucocytose avec polynucléose, en dehors d'elles une leucopénie avec lymphocytose, un myélogramme en général normal, enfin une épreuve de spléno-contraction à l'adrénaline positive. Des recherches à tendances étiologiques ont aussi été pratiquées : des hémocultures ont parfois réussi à isoler un streptocoque, la cuti-réaction serait en général négative.

La maladie de Chauffard-Still évolue en général par poussées fébriles avec signes inflammatoires articulaires et ganglionnaire. L'évolution est progressive, plus rapide chez l'enfant que chez l'adulte. Le développement corporel est en général arrêté. A la longue la cachexie s'installe et la mort est l'éventualité la plus fréquente. Elle se fait le plus souvent par une affection intercurrente, en particulier pulmonaire.

**

Cette sommaire étude clinique terminée, l'*étiologie* et la *pathogénie* nous retiendront davantage.

La plupart des auteurs estiment que l'origine infectieuse est la plus probable, mais les agents incriminés sont des **plus variés**. Passons-les en revue.

La *théorie streptococcique* est admise par de nombreux

auteurs, surtout les anglo-saxons. Les arguments en sont les altérations bucco-pharyngées streptococciques que l'on voit au cours de la maladie, les hémocultures donnant du streptocoque hémolytique ou viridans, enfin et surtout la parenté du Chauffard-Still et de la maladie d'Osler.

L'origine tuberculeuse est aussi soutenue par beaucoup. Le bacille de Koch a été souvent décelé dans les adénopathies. Des inoculations à l'animal ont provoqué parfois des tuberculisations lentes. Enfin l'anatomie pathologique montre les rapports du Chauffard-Still, du Hodgkin et des lésions tuberculeuses. La cuti-réaction a donné des résultats variés, mais toujours différents de ceux obtenus chez un sujet normal : tantôt négatifs, tantôt positifs; la positivité augmente de fréquence quand l'épreuve est pratiquée au voisinage des articulations atteintes. Nous reverrons toutes ces données à propos de l'étiologie générale des réticuloses.

Parmi les *autres origines* que l'on a proposées (syphilis, gonococcie), l'une des plus admises est l'origine rhumatismale, à cause des parentés qui relient les maladies de Bouillaud et de Chauffard-Still. D'autre part, on a proposé d'admettre l'existence d'un agent spécifique inconnu.

Enfin se pose la question de *l'autonomie* du Chauffard-Still. Est-ce une maladie spécifique ? Est-ce un syndrome reconnaissant de multiples origines ? La majorité des auteurs se rallie à cette deuxième opinion (Lance; Ravault, Girard et Viallier). Cependant un syndrome peut avoir une origine multiple tout en restant autonome. Ce n'est pas parce que divers germes peuvent réaliser des abcès chauds que l'on doit rayer de la nomenclature le terme « abcès chaud ». Si elle n'a pas d'individualité étiologique, la maladie de Chauffard-Still a une individualité clinique, anatomique et pathogénique. Elle réalise, comme nous le verrons, une affection systématisée du mésenchyme actif, à caractères bien tranchés.

2. DEUX OBSERVATIONS DE MALADIE DE CHAUFFARD-STILL

Ces deux cas ont été étudiés dans la clinique des maladies des enfants (Professeur Boudet).

PREMIÈRE OBSERVATION (1)

G... Ginette, 8 ans. Les troubles articulaires remontent à l'âge de 6 ans : douleurs suivies d'une ankylose progressive dans le coude-pied droit, puis dans le genou droit. Les autres articulations ont été rapidement atteintes.

Cette enfant, originaire de la Savoie, a été hospitalisée de janvier à octobre 1940 à l'hôpital de Chambéry, puis a été envoyée à l'Institut Marin Saint-Pierre, à Palavas. Elle est adressée à la Clinique de médecine des enfants le 17 décembre 1940 pour pneumopathie aiguë.

La petite malade est pâle, cachectique. Sa température se maintient autour de 39-40°. Les articulations sont gonflées, douloureuses à la mobilisation, toutes plus ou moins ankylosées. Les doigts sont caractéristiques, déformés en fuseau et déportés vers le bord radial de la main. Les deux derniers de chaque main sont fortement fléchis (aspect de rétraction de l'aponévrose palmaire).

L'aspect de la peau est aussi frappant. Elle est lisse, indurée, **très difficile à plisser, légèrement œdémateuse**. Ces caractères sont surtout marqués sur la face, l'abdomen et les cuisses. De plus, sauf à la face, elle est douloureuse à la palpation. Il semble qu'il s'agisse d'une infiltration du type sclérème.

Il existe de plus des adénopathies axillaires et inguinales, masquées en partie par l'infiltration cutanée. La rate est percutable mais non palpable. La denture est en très mauvais état. Enfin, l'examen des poumons révèle un foyer broncho-pneumonique à la base droite.

L'examen radiologique ne montre pas d'images pathologiques osseuses ni articulaires. La formule sanguine est normale.

Le lendemain de l'hospitalisation, l'état général s'est considérablement aggravé, le foyer broncho-pneumonique s'est étendu. L'enfant meurt dans la soirée.

Le diagnostic fut celui de « phase terminale d'une maladie de Chauffard-Still — association avec un sclérème généralisé ».

L'autopsie, pratiquée le lendemain, décèle la présence de sable

(1) Présentée le 2 mai 1941 à la Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier (Boudet, Boucomont, Balmès et Cazal).

dans les deux reins. La rate pèse 135 gr., elle est donc assez grosse pour un enfant de 8 ans. Dans les deux aînes, il existe de volumineux ganglions, mais masqués par l'infiltration cutanée.

Examen histologique des pièces : poumons (zone non broncho-pneumonique), pancréas, reins, ovaires, thyroïde, parathyroïde, surrénales, hypophyse normaux.

Thymus : en involution. Mastocytes abondants dans le parenchyme (voir fig. 11). *Rate* : bariolage cellulaire (polynucléaires et éosinophiles), aspect de mobilisation histiocytaire dans les sinus, nombreux histiocytes chargés de granulations lipidiques, trame réticulaire hypertrophiée (après imprégnation à l'argent), très peu de fer (au Perls). *Foie* : Dégénérescence graisseuse de la totalité du parenchyme, espaces portes normaux, prolifération et mobilisation des cellules étoilées. *Peau* : Pas d'atrophie dermo-épidermique, mais densification nette du feutrage conjonctif dermique, mastocytes abondants. *Ganglions* (inguinaux, mésentériques, cervicaux) : trame réticulaire hypertrophiée avec fibrose par endroits. *Réticulose centro-folliculaire*. Mobilisation histiocytaire, certains histiocytes prennent l'aspect de cellules de Sternberg, bariolage cellulaire avec éosinophiles. Nombreux mastocytes. *Articulation intervertébrale* : fibrose de la capsule et de la synoviale. *Moelle osseuse* : pourcentages cellulaires normaux, hyperplasie réticulaire, mastocytes très abondants autour des vaisseaux.

En définitive, les données histologiques montrent : 1° des lésions de « *cellulo-réticulose* » prédominantes dans les ganglions, la rate, le foie, avec bariolage cellulaire d'aspect granulomateux, et présence en grand nombre de mastocytes ; 2° des lésions de « *fibro-réticulose* » dans les ganglions et la rate, mais surtout dans les articulations.

DEUXIÈME OBSERVATION

W... Bernard, 10 ans, réfugié tchécoslovaque juif. Le début de l'affection remonte à l'âge de 5 ans, après une grippe. Il y aurait eu deux poussées évolutives (l'une à 5 ans, l'autre à 9 ans), avec, entre temps, rétrocession partielle des signes.

L'examen montre que la plupart des articulations sont soudées (poignets, cou-de-pied, genoux, hanches, articulations inter-vertébrales). Coudes et épaules sont respectés. Les mains sont déformées « en coup de vent » vers le bord radial. Les trois derniers doigts de chaque main sont fléchis et leur extension est impossible (aspect de maladie de Dupuytren). Il existe en outre des adénopathies multiples indolores. La rate paraît normale.

L'enfant reste hospitalisé de novembre 1940 à mars 1941. Il est amélioré par un traitement par les ondes courtes. En janvier, il a présenté une poussée ganglionnaire douloureuse, mais sans fièvre et sans poussée articulaire.

De nombreux examens de laboratoire ont été pratiqués, En voici les résultats.

Examen radiographique des articulations. — Rachis et thorax: pas d'image pathologique. Pieds: décalcification simple. Hanches: têtes fémorales déformées et décalcifiées. Nombreuses travées fibreuses. Mains: déformation très importante des épiphyses et des contours articulaires des os du carpe; ces derniers présentent un aspect chiffonné à contours polyédriques et non arrondis (fig. 35). Il est à remarquer que les interlignes articulaires sont assez larges. Sur certains doigts: subluxation métacarpo-phalangienne. Décalcification très importante.

Examen chimique du sang: Calcémie, 0 gr. 079 par litre, cholestérol, 2 gr. 10 par litre.

Cuti-réaction à la tuberculine: négative.

<i>Hémogramme:</i>	16.XI.40	10.XII.40	3.I.41	13.I.41
Globules rouges	4.200.000	4.400.000	4.900.000	5.000.000
Globules blancs.	14.400	9.200	13.200	16.400
Neutrophiles.	52	43	59	44
Eosinophiles.	4	2	0	2
Basophiles.	0	1	0	0
Monocytes.	2	0	5	2
Lymphocytes.	42	54	35	52

Myélogramme (18.XI.40): lymphocytose.

Biopsie d'un ganglion inguinal: 1° Structure ganglionnaire bouleversée en partie par un processus de réticulose (cellulo-réticulose par plages soit dans les centres folliculaires (fig. 13), soit dans les sinus (fig. 36). Par endroits, ces éléments prennent même un aspect épithélioïde; 2° Bariolage cellulaire: nombreux neutrophiles et éosinophiles, mastocytes abondants; 3° Hyperplasie lymphoïde.

En résumé, l'étiquette que l'on peut mettre sur cette observation est celle de « *maladie de Chauffard-Still avec lésions atypiques des os du carpe* ».

3. REMARQUES SUR QUELQUES POINTS DES OBSERVATIONS PRECEDENTES

Les deux cas qui viennent d'être exposés présentent un certain nombre de particularités qu'il convient d'examiner plus à fond, d'abord du point de vue clinique, ensuite du point de vue histologique.

Nos deux malades présentaient des *déformations rhumatoïdes classiques* : doigts en fuseaux, déviation « en coup de vent » de la main, subluxations pathologiques. Nous avons cependant rencontré dans les deux cas un certain degré de rétraction des deux ou trois derniers doigts, d'où un aspect assez semblable à celui de la maladie de Dupuytren. S'agit-il d'une rétraction véritable de l'aponévrose palmaire, ou simplement d'une déformation rhumatoïde ? On ne peut répondre de manière précise à cette question. Constatons seulement le fait.

De nombreux auteurs ont étudié l'*aspect radiologique* des lésions. L'intégrité osseuse est la plupart du temps signalée. On connaît cependant des exceptions : décalcification le plus souvent, ostéophytes parfois. Dans notre première observation, l'aspect des extrémités osseuses est normal, mais il n'en est pas de même dans la seconde : outre la décalcification diffuse, il existe des lésions remarquables des os du carpe. Ceux-ci ont un contour anguleux, polyédrique, chiffonné. On ne peut mieux les comparer qu'à ces globules rouges qui se ratatinent dans les solutions hypertoniques ! Ces caractères ne paraissent pas avoir été signalés jusqu'ici.

L'*association avec un sclérème*, dans notre premier cas, est aussi assez particulière. Les deux syndromes relèvent-ils tous deux d'un trouble du métabolisme calcique ? Les parathyroïdes ont été incriminées à la fois dans la maladie de Chauffard-Still et dans l'ensemble sclérodermie-sclérème. Cependant, ici, elles ont été reconnues histologiquement normales. L'exploration du métabolisme calcique n'a pu être faite. On peut voir d'autre part dans cette association le signe d'une atteinte plus généralisée, intéressant davantage la totalité du mésenchyme. Quoiqu'il en soit, voilà une constatation qui présente un certain intérêt et qui est à rapprocher du cas de Stolzner (association avec sclérodermie).

En ce qui concerne les *dosages chimiques sanguins*, seul le deuxième cas a pu être étudié. Il montrait une *hypocal-*

cémie (0 gr. 079), probablement en relation avec la décalcification et une hypercholestérolémie (2 gr. 10). Cette dernière est signalée par la plupart des auteurs, alors que la calcémie est considérée comme variable.

Enfin, les variations de la *formule sanguine*, étudiée dans le deuxième cas, sont en accord avec la règle énoncée par Drouet et par Chevallier : polynucléose au moment des poussées, lymphocytose entre celles-ci. A noter en plus l'augmentation du nombre des monocytes au moment de la poussée.

**

L'étude histologique doit nous retenir un moment, puisque c'est elle qui permettra, en fin de compte, de se faire une idée sur la maladie de Chauffard-Still.

L'autopsie complète de G... Ginette, n'a donné lieu, pour l'état des *glandes endocrines*, qu'à des constatations négatives. C'est d'ailleurs ce qu'indiquent Bini et Barnay (ce dernier signale cependant un nodule d'hyperplasie adénomateuse dans une cortico-surrénale, et une hyperplasie diffuse des éléments thymiques, mais ces faits ne paraissent pas avoir de grosse importance pathogénique). En particulier, thyroïde et parathyroïdes sont normales.

L'étude des *articulations* ne nous a pas donné de résultats appréciables. La fibrose était complète, sans infiltration cellulaire (laquelle est signalée par Levi). Peut-être les lésions étaient-elles trop avancées et avaient-elles terminé leur évolution.

C'est surtout l'état des *tissus hémopoïétiques et réticulo-histiocytaires* qui nous retiendra. A la suite de Chevallier, on peut grouper les lésions de ces tissus sous trois chefs : fibrose, hyperplasie réticulaire et bariolage cellulaire.

Nous avons pu constater l'existence d'une *fibrose réticulaire* (fibro-réticulose de Fiessinger) et d'une *fibrose conjonctive* (sclérose) dans le ganglion de W... Bernard prélevé par biopsie, dans la rate et les divers ganglions de G...

Ginette. La fibrose réticulaire, visible nettement sur les imprégnations à l'argent, est cependant moins intense qu'au cours des fibro-réticuloses (décrites au chapitre IX).

Dans nos deux cas l'élément dominant est l'*hyperplasie réticulaire* (cellulo-réticulose de Chevallier). Les cellules réticulaires se gonflent, se tuméfient, se mobilisent, d'où formation d'histiocytes qui encombrement les tissus. Chez G... Ginette, les sinus spléniques et surtout ganglionnaires sont bourrés de ces éléments (en particulier les sinus périphériques des ganglions). Chez W... Bernard, ce processus est poussé à son extrême : tous les sinus ganglionnaires sont obstrués par des éléments histiocytaires tassés les uns contre les autres et prenant un aspect épithélioïde. On observe dans ce dernier cas la prolifération des cellules réticulaires des centres germinatifs (fait signalé déjà par Levi). Enfin, l'on voit souvent des histiocytes monstrueux, à noyau bourgeonnant, qui rappellent les cellules de Sternberg.

Le *bariologie cellulaire* enfin, se rencontre dans nos deux cas. En plus des histiocytes et des lymphocytes, le tissu ganglionnaire ou splénique contient de nombreux polynucléaires neutrophiles, des plasmocytes, des éosinophiles, et enfin des mastocytes. Ces derniers éléments ne paraissent pas avoir été signalés. On les rencontre abondamment dans les ganglions des deux malades, la rate et surtout le thymus de G... Ginette.

4. MALADIE DE CHAUFFARD-STILL ET RETICULOSES

Comment concevoir maintenant la maladie de Chauffard-Still ? Puisqu'il s'agit en définitive d'une atteinte arthro-spléno-ganglionnaire, on peut penser, a priori, que c'est surtout le mésenchyme actif qui est intéressé. En effet, rate, ganglions et articulations font partie intégrante de ce système. Les travaux de Sabrazès et de Policard, entre autres, ont montré nettement que les synoviales articulaires

doivent être conçues comme des formations histiocytaires, comprises dans le système réticulo-histiocytaire.

Si, en dehors du Chauffard-Still, il n'existe pas de réticulose où les atteintes articulaires soient constantes, il n'en est pas moins vrai que l'on rencontre celles-ci dans beaucoup de réticulopathies : réticulites (maladie d'Osler, de Bouillaud), ou réticuloses (maladies de Hanot).

Quelles sont les raisons qui autorisent à admettre le Chauffard-Still dans le cadre des réticuloses ? Ce sont surtout des raisons d'ordre histologique.

Nous avons reconnu, comme lésions anatomiques primordiales, la fibrose réticulaire, le bariolage cellulaire et l'hyperplasie réticulaire. La première se rencontre dans d'autres réticuloses, les fibro-réticuloses. La seconde réa-lise le caractère principal des granulomatoses. Enfin l'hyperplasie réticulaire, qui est la lésion dominante du Chauffard-Still, est aussi le caractère dominant des réticuloses. Chez W... Bernard, elle se présente avec une intensité remarquable, beaucoup plus grande que dans les adénites inflammatoires banales. En certains endroits même, les cellules réticulaires hyperplasiées prennent une allure épithélioïde et réalisent des aspects assez voisins de ceux de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. *Sur la vue des lésions spléno-ganglionnaires, l'on doit automatiquement conclure à l'existence d'une réticulose.* C'est d'ailleurs ce que fait Guibert en terminant le compte rendu anatomo-pathologique d'un des cas de Barnay, quand il écrit : « L'aspect histologique que nous venons de décrire est celui que l'on observe habituellement, au niveau des organes lymphoïdes, au cours *des réticulo-endothélioses et des hyperplasies lympho-histiocytaires* ».

Un autre argument est la mononucléose (monocytose) que l'on rencontre dans certains cas de Chauffard-Still, surtout au moment des poussées. Voici quelques chiffres : chez W... Bernard 6 % de monocytes pendant la poussée (avant 2, puis 0, après 2 %); dans le cas n° 2 de Barnay :

12, puis 16 %; dans son cas n° 1 : 4 % de monocytes et 5 % de « très grands mononucléaires anormaux ».

Dans le même ordre d'idées, signalons que Micheli et Gamna ont obtenu dans le sang, par massage du lobule de l'oreille, des cellules endothéliales (phénomène de Bitorf), comme dans la maladie d'Osler (voir chapitre II).

L'état des articulations donnerait sur ce sujet des précisions intéressantes. Cependant, dans la plupart des cas, il existe seulement de la fibrose. Lévi signale une certaine « infiltration lymphocytaire » de la capsule. Il est probable que ces constatations en resteront toujours là, car les articulations examinées à l'autopsie ne montrent que des *lésions anciennes*, qui se sont organisées depuis longtemps. Il faudrait pour une conclusion sûre, pouvoir examiner soit une biopsie de synoviale au début de l'affection, soit une articulation d'un malade décédé accidentellement à la phase initiale.



Si les lésions réticulo-histiocytaires prédominent, il est cependant des cas où d'autres tissus sont atteints. Nos deux cas en sont des exemples très nets : dans l'un il existe une atteinte du conjonctif dermique (sclérème), dans l'autre une atteinte des os du carpe. L'on ne peut plus alors parler de réticulose pure, mais de « mésenchymose ».

De tels faits sont d'ailleurs fréquents. Nous avons vu qu'il existait d'autres « atteintes débordantes » du système réticulo-histiocytaire (angio-réticuloses par exemple). Nous en retrouverons d'autres dans les chapitres suivants (mésenchymoses fibro-pigmentaires, voir chapitre IX).

On peut donc conclure en définitive avec Chevallier : « Atteignant le mésenchyme et les racines du système lymphatique, l'affection mord avec prédilection la rate et les ganglions » (je dirais de préférence le système réticulo-histiocytaire) « dont elle irrite les divers éléments ».

Tâchons maintenant de déterminer la place que l'on peut assigner à la maladie de Chauffard-Still parmi les réticulopathies. Elle est en relations étroites avec trois autres groupes : les réticulites, les granulomatoses et les fibro-réticuloses.

Parmi les *réticulites*, c'est la maladie de Jaccoud-Osler qui nous retiendra. On connaît des cas, assez nombreux où Chauffard-Still et Jaccoud-Osler sont associés. Ces deux affections présentent d'autre part des signes communs : polyarthrites, splénomégalie. Quelques auteurs ont pu déceler dans le sang, au cours d'un Chauffard-Still, du streptocoque viridans. Le phénomène de Bittorf est positif dans les deux affections, ce qui semble indiquer une légère atteinte endothéliale dans le Chauffard-Still.

Le problème des relations avec les polyarthrites tuberculeuses se pose aussi, souvent avec beaucoup d'acuité. Quelques points communs existent. Cependant, aussi bien que pour le Jaccoud-Osler, ces discussions seront sans bases, tant que l'on n'aura pas trouvé de donnée étiologique certaine.

Les relations avec les *granulomatoses*, maladie de Hodgkin en particulier, se présentent surtout sous un aspect histologique. L'identité des lésions (bariolage cellulaire, parfois cellules sternbergoïdes) a été souvent notée. Dans certains cas où la prolifération réticulaire n'est pas trop intense, la ressemblance est frappante : tous les éléments du granulome hodgkinien sont représentés.

Mais surtout les parentés sont certaines avec le groupe des *fibro-réticuloses*, plus spécialement la maladie de Hanot. Il est indubitable que par certains caractères anatomiques, le Chauffard-Still se rapproche beaucoup des fibro-réticuloses : le léger degré de fibrose réticulaire que l'on trouve dans les ganglions et la rate, et la fibrose articulaire. Inversement, la forme rhumatismale du Hanot (rhumatisme biliaire de Gilbert et Fournier) avec adénopathies, se rapproche du Chauffard-Still. Seul les sépare l'état du foie : peu lésé, de volume sensiblement normal et sans

troubles fonctionnels dans le Chauffard-Still, fibreux, hypertrophique et ictérigène au contraire dans le Hanot. Chevallier cependant se montre convaincu de la proche parenté, si ce n'est de l'identité, de ces deux affections. D'après lui, « la maladie de Hanot apparaît comme une forme avec hépatomégalie et ictère de la maladie de Still. C'est dire que si la « cirrhose biliaire » se trouve être anictérique » et « à foie non ou à peine augmenté de volume », les deux affections se confondent ».

Que conclure de tout cela ? Il est probable que les parentés avec maladie d'Osler et rhumatisme tuberculeux ne sont qu'apparentes : les signes communs sont dus uniquement au fait que ces affections sont des réticulopathies qui lèsent les articulations. Il ne s'agirait donc là que d'un simple phénomène de convergence. Au contraire paraissent plus certains les rapports avec les granulomatoses et surtout les fibro-réticuloses. La place de la maladie de Chauffard-Still est donc, dans l'état actuel de nos connaissances, entre ces deux groupes.

BIBLIOGRAPHIE

(Seules les principales références sont citées. Pour les autres, voir la thèse de Barnay).

681. BARNAY (J.). — La maladie de Chauffard-Still chez l'enfant. *Thèse Montpellier*, 1937.
682. BINI. — Malattie de Still (Studio anatomo-istologico su 3 casi). *La Pediatria*, 15 1935.
683. CHAUFFARD et RAMOND. — Des adénopathies dans le rhumatisme chronique infectieux. *Rev. de méd.*, 345, 1896.
684. CHEVALLIER. — La maladie de Chauffard-Still et les syndromes voisins. *Rev. de Méd.*, 48, 77, 1930.
685. CLÉMENT (R.). — La maladie de Chauffard-Still. Périarthrite déformante avec adénosprénomégalie. *Presse Méd.*, 26 octobre 1938.
686. DROUET. — La maladie de Chauffard-Still. *Rev. du Rhum.*, mars 1934.
687. LANCE. — La polyarthrite rhumatoïde chez l'enfant (maladie de Still). *Gaz. des Hôp.*, 315, 1914.

688. LEVI. — Il morbo di Still. Contributo clinico-istopatologica. *Rev. Cl. Ped.*, 1214, 1935.
689. MICHELI et GAMMA. — Il morbo di Still. *Arch. Per la sc. med.*, 51, 1, 1927.
690. NEUMANN. — Contribution à l'étude de la maladie de Chauffard-Still. *Thèse Nancy*, 1933.
691. NOBÉCOURT. — Rhumatisme polyarticulaire chronique et syndrome ou maladie de Chauffard-Still chez l'enfant. *La Médecine*, 601, 1939.
692. RAVAUT, GIRARD et VAILLIER. — Rhumatisme chronique du type Chauffard-Still et tuberculose. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 17 décembre 1940.
693. STILL. — New chronic articulation's disease of children. *Med. ch. Trans.*, 80, 47, 1897.
694. STOLZER. — *Dtsch. med. Woch.*, 1136, 1924.

CHAPITRE IX

LES RETICULOSES FIBREUSES

- I. Considérations préliminaires : cirrhoses et réticuloses.*
- II. Les fibro-réticuloses anictériques : « splénomégalies cirrhogènes », maladie de Banti.*
- III. Les fibro-réticuloses ictériques : maladie de Hanot.*
- IV. Les mésenchymoses fibro-pigmentaires.*

Le groupe des réticuloses fibreuses (ou fibro-réticuloses), homologue des fibro-réticulites, se caractérise par une *fibrose systématisée et primitive des éléments réticulaires*. Il est rare cependant d'observer l'atteinte simultanée de tous ces éléments. Certains d'entre eux ont une propension toute particulière à la fibrose, principalement ceux du foie et de la rate.

Aussi l'étude des fibro-réticuloses est-elle liée de façon très étroite à celle des cirrhoses hépatiques ou hépatospléniques. Assurément il n'est pas question de faire entrer les cirrhoses dans le groupe des affections réticulo-histio-cytaires ! L'on doit seulement retirer du grand groupe des cirrhoses, de ce « bloc enfariné » comme dirait Coutière, quelques affections qui d'ailleurs y détonent, pour les glisser dans le cadre des fibro-réticuloses. Avant d'aborder l'étude proprement dite des fibro-réticuloses, nous étudierons donc, d'une façon très large, les cirrhoses, pour rechercher les quelques cas particuliers qu'il faudra en détacher.

Que l'on me permette ici une petite digression terminologique. C'est une préoccupation apparemment bien futile, mais qui a son intérêt : des mots mal choisis ou employés à tort peuvent parfois entraîner des erreurs gros-

sières (le meilleur exemple est celui de « système réticulo-endothélial » sur lequel on ne saurait trop insister).

C'est Fiessinger qui utilisa le premier le terme de « réticulose » dans le sens d'épaississement des fibrilles gril-lagées. Puis ce terme fut transformé par Chevallier en « fibro-réticulose » pour l'opposer à la « cellulo-réticulose » (ou prolifération cellulaire). Mais ces dénominations n'ont encore qu'un caractère purement histologique. Pour désigner ces faits, j'emploierai ici les termes de « réticulose, ou fibro-réticulose (au sens de Fiessinger) », ou de « fibrose réticulaire ». Plus tard (1936), Messimy reprit cette terminologie, mais alors pour désigner un groupe d'affections, qu'il nomma « réticulo-fibroses ». Ce groupe correspond à celui que, dans un but de symétrie, je nomme « réticulopathies fibreuses » ou « fibro-réticulopathies », et qui doit être divisé en fibro-réticulites et fibro-réticuloses.

1. CONSIDERATIONS PRELIMINAIRES : CIRRHOSSES ET RETICULOSES

Toute l'histoire des fibro-réticuloses est subordonnée à celle des cirrheses. Elle date d'ailleurs d'un temps où le mésenchyme actif n'était pas encore connu et où personne ne pouvait revendiquer pour lui une part. Cependant, le mésenchyme actif, alors « système réticulo-endothélial », était en gestation, aussi bien dans la pensée des histologistes que dans celle des cliniciens. L'histoire des cirrheses le montre : sous des noms divers, les auteurs essayèrent d'individualiser des formes de cirrhe où l'atteinte mésenchymateuse était prédominante.

Sans vouloir rappeler les multiples classifications et les multiples interprétations qui ont été proposées pour les cirrheses, je citerai quelques auteurs dont les travaux montrent « cet effort d'atteindre prématurément les idées

nouvelles ». Celui à qui revient ce rôle de précurseur est incontestablement Gauckler. Bien que sa thèse date de 1905, elle peut être lue encore avec un intérêt soutenu, et certaines des idées qu'elle exprime n'ont pas encore été dépassées par les auteurs actuels. A une époque où tout vieillit rapidement, un tel cas est digne d'être cité. Le titre de cet ouvrage « De la rate dans les cirrhoses et les cirrhoses de la rate » indique clairement les pensées de l'auteur : derrière les cirrhoses, maladies du foie, il cherche autre chose, une atteinte plus profonde. A son époque il n'a pu trouver que la rate; vingt ou trente ans plus tard il aurait trouvé le **mésenchyme actif**.

Quinze ans se passent... En 1920, Eppinger publie son très beau travail « *Die hepato-lienalen Erkrankungen* ». Il voit la possibilité de créer dans les cirrhoses un groupe à part pour des atteintes plus diffuses, débordant le foie, les affections hépato-spléniques. Cette tentative fut reprise par Rössle (1929-1930) qui individualise un ensemble de cirrhoses d'origine non pas parenchymateuse, mais mésenchymateuse, qu'il nomme « *cirrhoses angiohémotoxiques* » ou mieux « *mésenchymotoxiques* », dans lesquelles, selon ses propres termes, « die Leberzirrhose nur ein Indicator, ein Symptom einer allgemeinen Erkrankung darstellt ».

Enfin, dernière étape des approximations successives, Abrami et Frémusan proposèrent, en 1934, de réunir les maladies de Banti et de Hanot, ainsi qu'une forme qu'ils décrivent (cirrhose hypertrophique anictérique d'origine splénique), sous la rubrique de « *splénopathies cirrhogènes* ».

**

Je voudrais essayer ici de reprendre ces tentatives sur les bases doctrinales de Gowers-Pagès (voir le premier chapitre de cette partie). Comme tous les organes, le foie est constitué par un tissu noble, le parenchyme et un tissu dit « de soutien », mésenchymateux, ici uniquement for-

mé de mésenchyme actif (cellules étoilées de Kupffer). Trois sortes d'atteintes de ce couple peuvent être, a priori, envisagées :

1° Une atteinte dégénérative parenchymateuse, d'ordre abiotrophique, et primitive, suivie secondairement d'une réaction mésenchymateuse locale. Ce sera une *hépatose primitive avec réticulite secondaire* (l'atteinte mésenchymateuse étant incontestablement d'ordre focal et clasique).

2° Une atteinte dégénérative mésenchymateuse, d'ordre abiotrophique, et primitive, suivie secondairement de lésions parenchymateuses. Ce sera une *réticulose primitive avec hépatite secondaire* (l'atteinte parenchymateuse étant subordonnée à des désordres vasculo-mésenchymateux, donc étant clasique).

3° Une atteinte clasique, infectieuse, toxique ou autre, faisant simultanément les deux tissus. Ce sera une *hépatite avec réticulite ou hépato-réticulite*.

Les faits concordent avec la théorie. Ces trois aspects se retrouvent. Le premier groupe a déjà été signalé par de nombreux auteurs (même ceux de l'école allemande pour qui l'hépatite est prépondérante dans les cirrhoses). Eppinger, Rössle par exemple, reconnaissent que la cirrhose atrophique type Laënnec est avant tout une hépatose. On connaît d'autre part les belles recherches expérimentales de Fiessinger et ses élèves, montrant la précession nette des lésions parenchymateuses sur la sclérose, au cours des cirrhoses expérimentales. Cette manière de voir a fait l'objet d'un important rapport de Fiessinger et Albot sur l'histogénèse des cirrhoses.

Les scléroses hépatiques succédant aux lésions du troisième groupe, aux hépatites, sont bien connues. La question des cirrhoses consécutives à une atrophie jaune aiguë est encore très discutée, aussi je ne rappellerai ici que les scléroses d'origine parasitaire, palustre ou leishmanienne (voir les fibro-réticulites, au chap. II). Expérimentalement, on peut aussi déterminer de tels états par des injections intra-veineuses de silice colloïdale (Gye et Purdy).

Enfin le second groupe correspond en gros à toutes les cirrhoses d'origine extra-hépatique : affections hépatoliénales d'Eppinger, cirrhoses mésentymo-toxiques de Rössle, splénomégalias cirrhogènes d'Abrami et Fremusan. Et c'est ce groupe qui sera décrit ici sous le nom de fibro-réticuloses.

En définitive, les cirrhoses peuvent être conçues de deux façons : les CIRRHOSES-MALADIES ne doivent comprendre que les *hépatoses avec sclérose secondaire dont le type est la cirrhose de Laënnec*. Les deux autres groupes doivent en être exclus et rangés l'un parmi les fibro-réticuloses, l'autre parmi les hépatites ou les fibro-réticulites. Il est cependant commode de conserver, du point de vue clinique, un sens plus large au terme de cirrhose, et de maintenir ainsi le groupe des CIRRHOSES-SYNDROMES, *groupe comprenant les cirrhoses vraies ou cirrhoses par hépatose, les cirrhoses par hépatite, et les cirrhoses par fibro-réticulose*.



Nous ne nous occuperons maintenant que du groupe qui nous intéresse ici, celui des fibro-réticuloses, ou des cirrhoses par fibro-réticulose. Dans ce groupe se placent nettement deux affections, la *maladie de Banti* et la *maladie de Hanot*. Une troisième leur sera rattachée bien qu'elle déborde de ce cadre, c'est l'*hémochromatose* ou cirrhose bronzée avec diabète.

Dans chacune des classifications déjà citées, on retrouve ce rapprochement entre maladies de Banti et de Hanot. Ces deux affections font partie des affections hépatoliénales d'Eppinger, des cirrhoses mésentymotoxiques de Rössle, des splénoopathies cirrhogènes d'Abrami et Fremusan. Elles se distinguent anatomiquement l'une de l'autre (Messimy) par la localisation de la sclérose (périartérielle dans la maladie de Banti, périveineuse dans la maladie de Hanot), et cliniquement par deux caractères principaux :

l'absence (Banti) ou la présence (Hanot) d'un ictère, et la précession du syndrome splénique dans la maladie de Banti.

On peut rapprocher de cette dernière un certain nombre de cas de cirrhoses d'origine splénique qui sont précédées par une phase de splénomégalie, et qui cèdent à la splénectomie (Carnot, Harvier et Caroli — Abrami et Fremusan — Olmer) et qu'Olmer nomme « splénomégalias cirrhogènes », en les réunissant au syndrome de Banti.

Les hémochromatoses, ou cirrhoses bronzées avec diabète, ne sont mentionnées que par Rössle dans ses cirrhoses mésenchymotoxiques. Elles sont caractérisées à la fois par une fibro-réticulose et par un dépôt de pigments sanguins ou mélaniques. L'altération déborde donc le système réticulo-histioécytaire, et atteint tout le mésenchyme. Elles seront décrites dans le paragraphe 4, comme exemples de formes associées, sous le nom de *mésenchymoses fibro-pigmentaires*.

2. LES FIBRO-RETICULOSES ANICTERIQUES :

« SPLENOMEGALIES CIRRHOGENES », MALADIE DE BANTI

La maladie de Banti est caractérisée par l'apparition d'une fibrose réticulaire à polarisation périartérielle. On sait que c'est justement le long des artères que se trouvent les follicules lymphatiques, ce seront donc les premières parties atteintes par la fibrose, d'où le nom que Banti a donné à ces lésions, celui de « *fibro-adénie* ». Cette fibrose atteint bientôt les veines, se propage en suivant leur trajet, puis attaque le foie. Ces constatations anatomiques expliquent les faits cliniques : splénomégalie, puis cirrhose hépatique.

L'étude anatomique a été entreprise de façon très détaillée par Messimy. Avant le stade de fibro-adénie, cet auteur décrit un stade d'inflammation subaiguë avec congestion

des cordons et hypertrophie des cellules réticulées. Puis apparaît la sclérose, nettement polarisée autour des artères et des follicules, et qui s'étend ensuite vers la pulpe. Il existe fréquemment des foyers hémorragiques pouvant réaliser par la suite des nodules de Gandy-Gamna. Ces lésions, comme le remarquent Chevallier et Messimy, évoluent par poussées successives. Un fait à noter, qui n'est pas mentionné par Messimy est la fréquence avec laquelle on trouve, vers le hile de la rate, de petites rates accessoires ou des ganglions splénisés, avec toujours des lésions de fibrose. Ce fait pourrait peut-être expliquer, par développement d'une nouvelle rate ou suppléance fonctionnelle, les réapparitions des hémorragies après la splénectomie.

Cliniquement, il est classique de distinguer trois périodes dont chacune peut durer quelques années. La première est celle d'une *anémie splénique leucopénique*, avec splénomégalie, anémie parfois discrète, et leucopénie avec mononucléose. La deuxième période marque certainement le début des *lésions hépatiques*, bien qu'elles soient encore inapparentes cliniquement. Des signes digestifs apparaissent : diarrhée, météorisme, anorexie. Enfin, tardivement, s'installe une *cirrhose atrophique hypersplénomégalyque*.

Dans son mémoire original, Banti n'insistait pas sur les hémorragies digestives. Or, actuellement, l'on retrouve souvent de tels syndromes, la plupart avec des *hémorragies abondantes et fréquentes*, à la première et surtout à la deuxième de ces périodes. Cette constatation a soulevé des discussions considérables : la maladie de Banti existe-t-elle ? Les hémorragies digestives rentrent-elles dans son cadre ? Il semble que, malgré quelques tentatives de démembrement, « il n'est ni logique ni souhaitable actuellement de détruire le cadre du syndrome de Banti, quitte à y faire entrer les gastrorragies... » (Cordier, Croizat et Plauchu).

Mais la question s'est compliquée par la description d'un autre syndrome, la *splénomégalie thrombophlébitique*. A vrai dire, il n'y a pas de grandes différences cliniques, si ce n'est une plus grande importance des hémorragies diges-

tives, et la présence d'une épreuve de spléno-contraction positive. Mais les deux caractéristiques fondamentales en sont : 1° la présence constatée anatomiquement d'une thrombophlébite portale ; 2° la récurrence constante des hémorragies après splénectomie, alors que celle-ci arrêterait complètement l'évolution d'un syndrome de Banti typique. Si les distinctions ne sont peut-être pas en réalité aussi tranchées (un Banti récidive souvent après la splénectomie), il n'en est pas moins vrai que, *a priori*, l'on peut tabler sur l'existence de ces deux affections. Ce qui est certain, c'est que la thrombophlébite n'explique pas tous les cas et qu'il est des cas sans lésions veineuses. La description de la splénomégalie thrombophlébitique n'ébranle pas le cadre du syndrome de Banti.

Un autre signe que les recherches ultérieures ont mis en évidence depuis les travaux de Banti est, chez l'enfant, un *retard net de la croissance*. Dans l'observation de Lereboullet, Grégoire, Bernard et Ibarra, la splénectomie fut suivie d'un accroissement statural de 10 cm. en quatre mois. Ce retard de croissance (génitale aussi bien que staturale) se retrouve d'ailleurs dans la maladie de Hanot.

Si la description des hémorragies digestives a contribué à troubler l'individualité du Banti, les *recherches étiologiques* y ont aussi concouru. On a reconnu en effet, comme causes de cette maladie, des affections variées : la syphilis, la tuberculose, le paludisme, le kala-azar, peut-être les bilharzioses et les mycoses. Messimy ajoute encore la possibilité d'intoxication ou de maladie de Hodgkin. Cependant, souvent, aucune étiologie précise n'est décelable. Que penser de cela ? Il est probable que cette diversité étiologique est réelle, mais peut-être un peu exagérée. Au cours du paludisme et du kala-azar, par exemple, les lésions n'ont pas les caractères de lésions bantiennes (pas de polarisation péri-artérielle), comme le fait remarquer Messimy. J'ai déjà assez développé ces considérations au chapitre II, à propos des fibro-réticulites parasitaires, pour ne pas y revenir ici. Le paludisme et le kala-azar ne réalisent pas des syndro-

mes de Banti, des fibro-réticuloses péri-artérielles, mais bien des fibro-réticulites pseudo-bantiennes. Cette détermination n'est d'ailleurs pas spécifique car ces maladies parasitaires engendrent aussi bien des fibro-réticulites pseudo-cirrhotiques.

**

A côté des syndromes de Banti typiques, on a décrit une série de cirrhoses, en général hypertrophiques, dont les caractères sont : 1° d'être en général consécutives à une phase de splénomégalie isolée (souvent latente); 2° de donner lieu à d'abondantes hémorragies digestives; 3° enfin de céder à la splénectomie de façon très nette. Les premiers cas décrits sont ceux de Carnot, Harvier et Caroli (1933), et d'Abrami et Fremusan (1934). Ces derniers auteurs proposent pour de tels cas le nom de « cirrhoses hypertrophiques anictériques d'origine splénique ». Depuis, les observations se sont multipliées. Citons par exemple les deux cas récents d'Olmer (1940). Cette question se rattache d'ailleurs à celle de l'origine splénique des hémorragies au cours de toutes les cirrhoses : le cadre de ce travail ne me permet pas de m'y arrêter.

Enfin, on doit ranger ici, au moins provisoirement, le cas de Fiessinger, Larget et Isidor (1938), réalisant une forme exceptionnelle de réticulose splénique : splénomégalie isolée évoluant depuis 2 ans, anémie, légère amélioration après splénectomie. Histologiquement, association de nodules sidéro-calcaires et de fibrose réticulaire. Dans l'état actuel de nos connaissances, cette forme est difficile à classer.

3. LES FIBRO-RETICULOSES ICTERIQUES : MALADIE DE HANOT

La maladie de Hanot a une histoire mouvementée. Bien individualisée en 1876 par Hanot, qui la concevait alors comme une cirrhose d'origine biliaire, son cadre s'est rapi-

dement élargi. Toutes les cirrhoses avec ictère devinrent des « syndromes » de Hanot, et ainsi fut créé le groupe des « cirrhoses biliaires ». La réaction ne se fit pas attendre. Les anatomo-pathologistes, en particulier les auteurs allemands, décrivirent des aspects si variés à cet ensemble de syndromes, qu'ils finirent par nier l'autonomie de la maladie décrite par Hanot ; c'est ainsi que Rössle ne la mentionne pas dans sa classification. Mais, à l'heure actuelle, un revirement se fait en sa faveur. On distingue nettement la maladie de Hanot, affection rare mais bien individualisée, et les cirrhoses d'origine biliaire (cirrhoses « cholostatiques » et « cholangitiques » de Rössle). Ces deux groupes ne doivent plus être réunis, et, comme l'expriment May, Albot et Debray, « il convient aujourd'hui d'effacer ce terme de cirrhose biliaire ». L'individualité du Hanot ne doit plus faire de doute. « Nous pouvons concevoir la maladie de Hanot comme une entité clinique bien définie : cliniquement par une hépato-splénomégalie fébrile avec ictère, biologiquement par l'absence des troubles de la galactopexie et du métabolisme de l'eau, anatomiquement enfin par des lésions d'hépatite mésenchymateuse diffuse primitive et parfois exclusive » (Chiray, Albot et Malinsky).

Cette affection se distingue du syndrome de Banti par de nombreux points : 1° la présence d'un ictère ; 2° l'apparition simultanée de la splénomégalie et de l'hépatomégalie, alors que dans le Banti, la splénomégalie précède nettement l'atteinte hépatique (qui est atrophique) ; 3° enfin, anatomiquement, la localisation périveineuse et non péri-artérielle de la fibrose dans la rate. Il existe cependant des cas intermédiaires (par exemple celui de Fiessinger, Merklen et Brouet).

Les *caractères cliniques* du syndrome de Hanot sont l'association d'un ictère franc, généralisé, avec polycholie, et d'une hépato-splénomégalie. Dans certains cas la rate est énorme (forme hypersplénomégalyque de Gilbert et Fournier). Il existe parfois des adénopathies. Enfin deux éléments manquent totalement : l'hypertension portale (ascite) et l'insuffisance hépatique.

L'évolution est longue, et procède par poussées fébriles avec accentuation de l'ictère et douleurs hépatiques. Des complications peuvent apparaître : hémorragies nasales ou digestives, qui assombrissent évidemment le pronostic : troubles ostéo-articulaires (« rhumatisme biliaire »). Chez les enfants, la croissance peut être arrêtée (« infantilisme biliaire ») comme dans le Banti.

Les caractères anatomiques en ont été récemment précisés par une série de recherches faites sur des pièces de splénectomie ou des biopsies hépatiques (deux cas dans la thèse de Messimy, un de May, Albot et Debray, un de Chiray, Albot et Malinsky, un de Carnot, Bénard, Caroli et Tissier). En voici les résultats rapidement énumérés :

1° Le foie présente deux caractères négatifs : absence du « remaniement structural » (« Umbau » des auteurs allemands) que l'on voit dans les autres cirrhoses, *absence d'atteinte parenchymateuse*, et deux caractères positifs : *fibrose diffuse* du type fibrose réticulaire, présence de *nodules lympho-conjonctifs*. Ces derniers sont formés de cellules mononucléées, lymphocytes et histiocytes, qui se développent les premiers aux dépens des lacunes lymphatiques péri-biliaires, les seconds à partir des cellules de Kupffer.

2° La rate ne présente aucun caractère qui la rapproche des rates hémolytiques (Messimy), ce qui écarte toute interprétation pathogénique basée sur l'hémolyse. Les constatations positives que l'on a pu y faire sont au nombre de trois : *congestion intense* avec prolifération des réticulum endothélioïdes (parfois aspect pseudo-glandulaire des sinus), *réaction myéloïde* (cas de Carnot, Bénard, Caroli et Tissier, avec présence de mégacaryocytes) ou *érythroblastique* (Messimy), enfin et surtout *importante sclérose des cordons* avec hypertrophie des fibres.

Tous ces caractères montrent la systématisation des lésions au seul tissu mésenchymateux, au tissu réticulo-histiocytaire. *La maladie de Hanot réalise ainsi le type le plus net des fibro-réticuloses, le type où l'atteinte réticulo-histiocytaire est la plus pure.* Cette opinion, émise par Eppin-

ger, par Rössle, a été confirmée récemment. Je ne saurais mieux faire que de citer ces deux passages : « Les modifications spléniques que nous avons observées nous paraissent confirmer la théorie défendue par différents auteurs, de l'existence de *cirrhoses mésoenchymateuses*. Tout se passe comme si l'agent causal inconnu du syndrome de Hanot avait une *affinité élective pour les fibres réticulées du mésoenchyme* » (Messimy). « Si, en effet, dans la cirrhose de Laënnec, il est légitime de considérer le tissu scléreux comme un tissu de remplacement développé à la faveur d'une destruction préalable du parenchyme hépatique, cette explication ne s'impose pas dans un cas comme le nôtre... On est donc en droit de se demander si l'atteinte du mésoenchyme n'est pas primitive et ce fait est à retenir si l'on pense que la cirrhose de Hanot est peut-être appelée à rejoindre d'autres syndromes spléno-hépatiques dans le cadre des affections du système réticulo-endothélial (1) » (May, Albot et Debray).

Enfin, un autre point intéressant à signaler est la *possibilité de rétrocession sous l'influence de la splénectomie*. Cette intervention est à conseiller en effet dans les mêmes conditions que pour le Banti : s'il n'y a pas de signes d'insuffisance hépatique et en cas d'hémorragies digestives fréquentes. Quelques auteurs ont publié des résultats encourageants.

4. LES MESENCHYMOSES FIBRO-PIGMENTAIRES

On peut concevoir ces affections comme des fibro-réticuloses pluriviscérales associées à des dépôts pigmentaires conjonctifs (pigments ferriques surtout, mélanine accessoirement). L'atteinte déborde de beaucoup le mésoenchyme actif et atteint la totalité du mésoenchyme (perturbations du

(1) N'est pas souligné dans le texte.

métabolisme ferrique, dépôts conjonctifs). Parfois même les troubles sont plus complexes : à ce syndrome peut se joindre une xanthomatose (cas de Fiessinger et Merklen). Tous ces cas peuvent donc se grouper sous la rubrique de « fibro-réticuloses extensives » ou de « mésenchymoses », maladies plus générales que les fibro-réticuloses ou que les cirrhoses mésenchymotoxiques de Rössle.

Le double processus de scléro-sidérose peut se rencontrer dans presque tous les organes. Les plus touchés sont le *foie* et la *rate*, et ainsi se produit une cirrhose hypertrophique splénomégalique. Les *ganglions*, ceux au moins de la région hépato-splénique, sont aussi atteints. Le *pancréas* présente souvent une sclérose atrophique intense, déterminant l'apparition de troubles glycémiques, d'un diabète. Des recherches récentes ont montré l'atteinte d'autres *glandes endocrines* (voir par exemple l'article de Ledoux et Baufle) : thyroïde, testicules, hypophyse, surrénales, d'où la concomitance possible de syndromes endocriniens divers. La *peau* est affectée d'une importante sidérose avec mélanodermie. Enfin, des lésions moins importantes et plus rares ont été décrites dans différents organes : *moelle osseuse*, *muscles* (cœur), *tube digestif* et *glandes annexes* (glandes salivaires), *articulations* même (cas de Dekkers), etc... On ne peut mieux exprimer la multiplicité des atteintes que par le terme de « *polycirrhose* » dû à Askanazy (1).

Tous les organes énumérés précédemment ne sont pas atteints simultanément et dans tous les cas. De nombreuses combinaisons peuvent être réalisées, d'où des formes cliniques très diverses. Parmi celles-ci, les plus fréquentes sont au nombre de trois :

(1) Certains auteurs ont voulu voir cette atteinte multiple, surtout endocrinienne, non seulement au cours de la cirrhose bronzée, mais dans toutes les cirrhoses. Il est certain que quelques cas ont été décrits avec des lésions endocriniennes incontestables, mais ils résultent probablement d'une *atteinte parenchymateuse multiple* (toxique : alcool le plus souvent), d'une « poly-ose » pourrait-on dire, et non d'une *atteinte systématisée du tissu réticulo-histiocytaire* comme le voudrait Abrami. On ne peut vraiment parler d'une atteinte réticulo-histiocytaire primitive au cours des cirrhoses que dans le groupe des fibro-réticuloses.

1° Atteinte hépato-spléno-cutanée, connue sous le nom de *cirrhose bronzée* (Letulle 1896).

2° Atteinte hépato-spléno-cutanéopancréatique réalisant le *diabète bronzé* (forme complète avec cirrhose) (Hanot et Chauffard 1882).

3° Enfin atteinte généralisée, hépato-spléno-cutanéopolyendocrinienne, le *diabète bronzé avec infantilisme* ou avec *insuffisance polyendocrinienne* (surrénale en particulier) dont de nombreux cas ont été décrits depuis l'observation princeps de Bezançon, de Gennes, Delarue et Oumansky (1932).

Il y aurait beaucoup à dire sur cette affection, en particulier sur sa pathogénie, mais je n'y insisterai pas puisqu'elle sort du cadre de cet ouvrage. Je signalerai cependant en terminant qu'elle n'a rien de commun avec la cirrhose paludéenne avec laquelle elle est souvent confondue et qui est, en réalité, une fibro-réticulite paludéenne pseudo-cirrotique, avec dépôts de pigment mélanique paludéen.

BIBLIOGRAPHIE

695. ABRAMI. — Les grands syndromes des cirrhoses hépatiques. *Rev. med. chir. malad. foie*, 1932.
696. ABRAMI et FRÉMUSAN. — Les splénopathies cirrhogènes. Sur une forme de cirrhose hypertrophique anictérique curable par splénectomie. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 288, 1934.
697. BANTI. — La splénomégalia con cirrosi hepatica. *Sperimentale*, 48, 1894.
698. — Ueber Morbus Banti. *Folia Haemat.*, 10, 33, 1910.
699. BEZANÇON, DE GENNES, DELARUE et OUMANSKY. — Cirrhose pigmentaire avec infantilisme, insuffisance cardiaque et aplasies endocriniennes multiples. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 967, 1932.
700. CARNOT, BÉNARD, CAROLI et TISSIER. — Contribution à l'étude anatomo-clinique de la maladie de Hanot. *Id.*, 1757, 1935.
701. CARNOT, HARVIER et CAROLI. — Contribution à l'étude de la splénectomie au cours des cirrhoses du foie. *Rev. méd. chir. mal. foie*, 8, 385-402, 1933.

702. CHIRAY, ALBOT et MALINSKY. — Un nouveau cas de maladie de Hanot avec biopsie du foie. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 907, 1935.
703. CORDIER, CROIZAT et PLAUCHU. — Pyléphlébite et maladie de Banti. *Id.*, 180, 1933.
704. DEKKERS (H.J.N.). — A case of hoemochromatosis combined with multiple joints anomalies. *Acta med. scand.*, 108, 440-447, 1941.
705. EPPINGER. — Die hepato-lienalen Erkrankungen. Berlin, Springer, 1920.
706. FIESSINGER et ALBOT. — Voir 337.
706. FIESSINGER, LARGET et ISIDOR. — Une forme exceptionnelle de réticulose splénique. *Ann. Anat. path.*, 15, 897, 1938.
707. FIESSINGER et MERKLEN. — La cirrhose ictéro-pigmentaire xanthomateuse. *Paris méd.*, 29, 419, 1939.
708. FIESSINGER, MERKLEN et BROUET. — Splénomégalie hépatolytique et ictérigène. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 91-97, 1934.
709. GAUCKLER (E.). — De la rate dans les cirrhoses et les cirrhoses de la rate. *Thèse Paris*, 1905.
710. GYE et PURDY. — The poisonous properties of colloïdal silica. *Brit. J. Exp. path.*, 5, 238, 1924.
711. HANOT (V.). — Sur une forme de cirrhose hypertrophique du foie. *Thèse Paris*, 1876.
712. HANOT et CHAUFFARD (A.). — Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. *Rev. Méd.*, 385-403, 1882.
713. LEDOUX et BAUFLE. — Les cirrhoses bronzées et leurs relations avec les glandes endocrines. *Paris Méd.*, 433, 1938.
714. LEREBoullet, GRÉGOIRE, BERNARD et IBARRA. — Splénomégalie fibreuse avec retard de la croissance. Remarquable action de la splénectomie sur le développement statural. *Soc. Fr. Hémat.*, 5 avril 1939.
715. LETULLE. — Cirrhose hypertrophique alcoolique pigmentaire. *Soc. Anat.*, 4 décembre 1896.
716. MAY, ALBOT et DEBRAY. — Etude anatomo-clinique d'un cas de maladie de Hanot avec biopsie du foie. *Presse médicale*, 545, 1935 I.
716. MESSIMY. — Voir 569.
717. MESSIMY. — Le tissu RE et les splénomégalies. *Nutrition* 8, 87-105, 1938.
718. OLMER (J.). — Les splénomégalies cirrhogènes. *Presse méd.*, 833-834, 1940.
719. RAYNAUD, MARILL et D'ESHONGUES. — Trois cas de spléno-pathie primitive rapidement évolutive avec hémorragies digestives cataclysmiques. *Arch. mal. app. diges.*, 30, 266, 1941.

720. ROESSLE. — Classification des cirrhoses hépatiques. *Ann. Anat. path.*, 6, 875, 1929.
721. ROESSLE. — Entzündungen der Leber. In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, de Henke-Lubarsch. Berlin, Springer, 1930, 5 (2).

CHAPITRE X

LES RETICULOSES ACCUMULATIVES

a) Réticuloses lipoïdiques

- I. *Caractères généraux : caractères histologiques, caractères chimiques et humoraux, caractères cliniques.*
- II. *Classification. Etude des différents types : classification, phospholipidoses, cérébrosidoses, cholestérinoses.*
- III. *Les cas intermédiaires et atypiques : cas intermédiaires, cas atypiques, images pseudo-lipidosiques secondaires.*
- IV. *Physiopathologie des lipoïdoses : position du problème, trouble métabolique et réaction réticulo-histiocytaire, démyélinisation, synthèse.*

Malgré leur rareté, les réticuloses lipoïdiques nommées encore lipoïdoses ou lipidoses, sont parmi les affections réticulo-histiocytaires les mieux connues. En effet, leurs aspects cliniques et anatomiques sont extrêmement caractéristiques.

Ce furent d'abord les maladies de Gaucher et de Niemann-Pick qui s'individualisèrent dans le groupe hétéroclite des splénomégalies chroniques. La connaissance du système réticulo-histiocytaire en fit rapprocher ultérieurement la maladie de Hand-Schüller-Christian au cours de laquelle les dépôts lipidiques se font non dans la rate, mais dans les os du crâne.

Pick, ainsi qu'Epstein proposèrent alors de classer ces affections en trois groupes selon la nature des dépôts : lipoïdoses à cérébrosides (type Gaucher), lipoïdoses à phosphatides (type Niemann-Pick), lipoïdoses à cholestérol

(type Hand-Schüller-Christian). Puis les cadres se complètent par l'étude d'autres syndromes.

Cet exposé sera divisé en quatre parties :

- Caractères généraux des lipoïdoses.
- Classification et étude des différents types.
- Formes intermédiaires et atypiques.
- Physiopathologie générale.

1. CARACTERES GENERAUX.

a) CARACTÈRES HISTOLOGIQUES.

Il s'agit essentiellement d'accumulations de lipides dans différents organes, mais sous les aspects les plus variés.

Dans la plupart des cas, ce sont des *dépôts intracellulaires*, comme le montrent facilement les techniques histo-chimiques de coloration des graisses. Les lipides se présentent sous la forme de gouttelettes plus ou moins fines dans le cytoplasme de la cellule. D'une façon générale les éléments atteints sont des cellules libres, rondes, contenant de nombreuses gouttes lipoïdiques et nommées pour cela « *cellules spumeuses* » ou « *lipophages* ». Les auteurs sont d'accord à l'heure actuelle pour leur reconnaître une origine histiocytaire. Ces éléments s'assemblent le plus souvent en amas plus ou moins denses qui offrent un aspect pseudo-tumoral. Ils réalisent des « *granulomes* » ou un « *tissu granulomateux* ».

Mais ce ne sont pas seulement les cellules libres qui peuvent contenir des lipoïdes. Certains éléments fixes en contiennent aussi : cellules réticulaires et fibroblastes par exemple. Il s'agit donc dans l'ensemble d'éléments du mésenchyme actif.

Reste la question des dépôts intracellulaires à l'intérieur du système nerveux, sur laquelle les opinions sont fortement divergentes. Il existe en effet là aussi des cellules spu-

meuses (analogues aux corps granuleux), mais leur origine est discutée, au même titre que celle des corps granuleux. Pour les uns, ces éléments sont uniquement ectodermiques (d'origine névroglie), pour les autres ils seraient mésodermiques (d'origine microglie). Il semble toutefois qu'il convienne de distinguer parmi les cellules spumeuses du tissu nerveux les vrais corps granuleux, mobiles, d'origine incontestablement microglie (Rio-Hortega) et, d'autre part, des éléments névrogliques immobiles à cytoplasme bourré de lipoïdes et à expansions fragmentées ou rétractées (« névroglie engraissée »).

Il est facile de concevoir que, dans le névraxe, ce soit surtout la névroglie qui se trouve atteinte, bien que non mésenchymateuse. C'est elle en effet qui joue là le rôle trophique du conjonctif, au moins en partie. D'autre part, on sait qu'elle sépare complètement les neurones des éléments mésodermiques (barrière « neuro-mésodermique » à ne pas confondre avec la barrière « ecto-mésodermique »). Elle se trouve donc constamment sur le trajet des substances nutritives.

Mais, dans certains cas, il existe en outre des dépôts non plus dans les éléments gliaux, mais dans les neurones eux-mêmes (au cours de l'idiotie amaurotique par exemple). L'interprétation en est beaucoup plus difficile, si bien que la question s'est posée de savoir s'il fallait rapprocher ou non ces cas des autres lipoïdoses (Epstein).

Moins fréquents sont les *dépôts extracellulaires*. On les rencontre surtout dans les xanthomatoses, sous forme soit d'imbibition tissulaire diffuse, soit de cristaux de cholestérol, soit même de concrétions, véritables tophi, dans les espaces libres de l'organisme (canaux biliaires par exemple).

Reste à savoir quelles sont les relations causales existant entre ces différentes sortes de dépôts. Il semble qu'il puisse y avoir transformation d'un dépôt intracellulaire en dépôt extracellulaire (par agglomération et dégénérescence des cellules spumeuses), et inversement transformation d'un

dépôt extracellulaire en dépôt intracellulaire par prolifération cellulaire réactionnelle, par exemple formation de cellules géantes autour de cristaux de cholestérol et incorporation endo-cellulaire de la substance primitivement libre.

★★

b) CARACTÈRES CHIMIQUES ET HUMORAUX.

La *nature* des lipides accumulés a servi de base aux principales classifications actuelles. Il semble cependant que l'on ait un peu trop systématisé jusqu'à présent et qu'il n'y ait pas trois groupes bien définis de lipoïdoses. Il est, en effet, de nombreux cas où les dépôts sont constitués par des mélanges en proportions variables de divers lipoïdes. Ces cas seront étudiés plus loin.

Cette réserve faite, les lipoïdes rencontrés se classent en trois groupes : stérides, phospholipides et osolipides (ou cé-rébrosides).

Les *stérides*, esters du cholestérol, peuvent être représentés à l'état brut ou seulement par un de leurs constituants, le cholestérol. Selon les cas, on assiste à une prédominance dans les dépôts du cholestérol simple (cas de van Bogaert, Scherer et Epstein) ou de ses esters (maladie de Hand-Schüller-Christian). Les lésions produites sont d'ailleurs différentes car seul le cholestérol estérifié est susceptible d'imbiber les cytoplasmes (Epstein).

Les *phospholipides* représentés dans les dépôts lipidiques sont nombreux. Les plus abondants sont les lécithines (complexe choline-acide phosphorique-acides gras) et la sphingomyéline (complexe choline-acide phosphorique-sphingosine-acides gras). Ces substances ont des propriétés caractéristiques, opposées à celles des stérides. Elles sont extrêmement diffusibles, envahissent tout l'organisme, pénètrent aussi bien dans les cytoplasmes que dans les noyaux. Cette diffusibilité, en rapport avec leur hydrophi-

lie, explique l'évolution rapidement fatale des phospholipidoses. Elles possèdent d'autre part un fort pouvoir hémolytique, ce qui accroît encore leur toxicité.

Enfin les *osolipides* (ou *cérébrosides*) sont représentés presque uniquement par la cêrasine (ou kêrasine), qui se trouve à l'état normal seulement dans la myéline. C'est une substance hydrophobe peu diffusible, donc peu toxique. Les cellules qui en sont chargées restent capables de fonctionner et de vivre.

Ces divers lipoides sont mêlés en proportions variables dans les dépôts. On retrouve constamment des stérides et des phospholipides associés. Seule la cêrasine s'observe à l'état pur et semble particulière à un état anatomo-clinique spécial, la maladie de Gaucher. Dans les autres lipidoses, il y a une simple prédominance de l'un ou l'autre des principes lipidiques.

Dans certains cas, le trouble du métabolisme lipidique, outre les dépôts, se marque par une forte *hyperlipémie*, qui peut atteindre jusqu'à 50 gr. ou plus par litre. Cependant cette hyperlipémie, souvent invoquée comme cause première de l'affection, manque dans bien des cas. C'est ainsi que, à propos des xanthomatoses (lipoïdoses à cholestérol), Thannhauser et Magendantz distinguent les xanthomatoses avec hypercholestérolémie (que l'on ne pourrait ranger, à leur avis, parmi les réticuloses lipoïdiques), et les xanthomatoses osseuses sans hypercholestérolémie (réticuloses lipoïdiques vraies).

★

c) CARACTÈRES ANATOMO-CLINIQUES.

Du fait de la diffusion du mésenchyme actif, les dépôts lipidiques peuvent se produire un peu partout dans l'organisme. Selon leur localisation, l'aspect clinique variera.

Parmi les nombreuses localisations qui ont été décrites, quatre sont prépondérantes à la fois par leur fréquence et par leur « éloquence » clinique. Ce sont les localisations

spléno-hépatoganglionnaire, osseuse, cutanée et nerveuse.

La *localisation spléno-hépatoganglionnaire* est la principale d'entre elles. Elle est caractérisée par une augmentation parfois considérable du volume des organes atteints. Cette augmentation de volume est due à l'accumulation de cellules spumeuses qui s'amassent en bouleversant les structures préexistantes, créant parfois de vastes foyers nécrotiques comme il est fréquent surtout dans la rate au cours de la maladie de Niemann-Pick (rate « porphyre »).

Ce syndrome spléno-hépatoganglionnaire se retrouve dans la plupart des types de lipidoses, soit sous sa forme majeure, soit sous des formes mineures (splénomégalie ou hépatomégalie isolées).

Dans le foie, les dépôts apparaissent parfois en dehors des tissus, dans les canaux biliaires, et forment ainsi de véritables calculs. Ils peuvent déterminer aussi une cirrhose biliaire (cirrhose biliaire xanthomateuse).

La *localisation osseuse* est elle aussi très fréquente, mais elle ne passe au premier plan que dans des cas assez rares. Les lipophages s'infiltrent dans la cavité médullaire, dans l'os lui-même, où ils tendent à remplacer la substance osseuse. Ces infiltrations se faisant en foyers, il apparaît à la longue des « lacunes » visibles radiologiquement. Si ces lésions se localisent aux épiphyses, elles déterminent l'apparition de troubles articulaires (rhumatisme xanthomateux). Localisées aux diaphyses, elles provoquent souvent des fractures spontanées. Si les tumeurs lipoidiques s'épaississent et font saillie hors de l'os (os plats surtout), il peut en résulter des troubles de compression. Cette éventualité se produit notamment lorsque des dépôts siègent à la base du crâne, entraînant l'apparition d'exophtalmie et de syndromes hypophysaires (maladie de Hand-Schüller-Christian).

Les *localisations cutanées* ont été surtout décrites comme syndromes autonomes. Elles sont en effet le plus souvent isolées. Leur forme la plus fréquente est celle de dépôts pseudo-tumoraux, amas de cellules spumeuses (xanthomes dans le cas de cholestérol). Les dépôts de ce type peuvent

s'associer à une splénomégalie (maladie de Bürger-Grütz), Parfois l'on rencontre des dépôts extra-cellulaires, de cholestérol surtout (cholestérinose extracellulaire de Kerl-Urbach). Enfin, certaines formes sont associées à des troubles épithéliaux, soit hyperkératosiques (dans la maladie d'Urbach-Wiethe), soit dyskératosiques (psoriasis d'après Grütz).

Les *localisations nerveuses*, quoique assez fréquentes, restent généralement au second plan, sauf dans des cas très particuliers. Les lésions sont variées, tous les tissus prenant part au trouble métabolique (neurones, névroglie, microglie). Il existe même en plus des dégénérescences cordinales, avec démyélinisation, qui posent un difficile problème pathogénique, celui des rapports entre la dyslipoïdose et la démyélinisation. Le polymorphisme clinique est extrême ; tous les troubles sont représentés : troubles psychiques, troubles moteurs (pyramidaux ou extra-pyramidaux), troubles sensitifs et sensoriels, ataxie, etc... Seuls certains caractères se retrouvent dans tous les cas, en particulier l'allure systématisée et progressive des troubles.

Enfin il existe d'autres *localisations* en dehors des précédentes, mais leur importance est bien moindre : localisations musculo-tendineuses, pulmonaires, pleurales, etc...

2. CLASSIFICATION.

ETUDE DES DIFFERENTS TYPES.

C'est à Pick et à Epstein que l'on doit d'avoir posé les bases d'une classification logique des lipoïdoses, en les différenciant d'après le composé chimique qui entre en jeu. Ils distinguèrent les trois groupes désormais classiques : phospholipidoses, cérébrosidoses et cholestérinoses. C'est cette classification qui sera adoptée ici.

Cependant Urbach vient d'en proposer une autre, où il distingue d'abord les formes localisées des formes généralisées. Les dis-

inctions qu'il fait sont d'ailleurs sujettes à caution. Voici les grandes lignes de cette classification (qui a été reprise plus tard par Touraine):

I. *Syndromes généralisés.*

1. Lipoïdes non phosphorés :
cholestérinoses intra- ou extra-cellulaires;
cérébrosidoses type Gaucher.
2. Lipoïdes phosphorés :
lécithine prédominante : type Niemann-Pick ;
lécithine + cholestérol : type Bürger-Grütz ;
lécithine + protéines : type Urbach-Wiethe.

II. *Syndromes localisés :*

1. Lipoïdes non phosphorés :
xanthomes primitifs et de résorption.
2. Lipoïdes phosphorés :
idioties amaurotiques.
3. Lipoïde indéterminé infiltrant le collagène :
nécrobiose lipoïdique des diabétiques :
(Urbach, Oppenheim).
4. Lipoïde indéterminé infiltrant l'élastique :
Imbibition lipoïdique du tissu élastique (Urbach) ou dégénérescence lipoïdique du tissu élastique (Kreibich).

Cette classification, un peu complexe, a le tort de placer dans des groupes différents des affections relevant d'un même trouble métabolique. Aussi nous en tiendrons-nous à celle d'Epstein.

★★

LES PHOSPHOLIPIDOSES.

Le type en est la localisation spléno-hépatoganglionnaire ou maladie de Niemann-Pick (voir l'étude assez récente de Baumann). C'est une affection d'allure familiale et raciale (frappant surtout la race juive), qui débute pendant les premiers mois de la vie. Elle est caractérisée essentiellement par un foie et surtout une rate énormes, et par des adénopathies. La peau offre une pigmentation gris brunâtre caractéristique. L'évolution est rapidement fatale.

Cette affection est caractérisée histologiquement par la présence de la cellule de Pick, cellule spumeuse de 20 à

50 μ , bourrée à l'extrême de lipoïdes (ce qui rend, sur coupes à la paraffine, son cytoplasme presque optiquement vide). Cette cellule se trouve dans presque tous les organes. Citons en plus des localisations banales, les os (on n'a pas observé jusqu'à présent de forme osseuse pure), les poumons, le système nerveux, les glandes salivaires.

Le syndrome nerveux des phospholipidoses est représenté à l'état pur par le groupe des *idioties amaurotiques* (voir les articles de Bertrand et van Bogaert, de van Bogaert, de Dide et van Bogaert, de Schächter-Nancy, de Pichler).

Le type le plus connu en est la forme infantile précoce ou maladie de Tay-Sachs qui, elle aussi, apparaît surtout dans la race juive (cependant on connaît des cas « aryens ») vers le quatrième mois environ. Les enfants atteints de cette affection sont maigres, immobiles et indifférents, présentant volontiers des phénomènes d'hypertonie plus ou moins intenses, qui peuvent même aller jusqu'à la rigidité décérébrée. La diminution de la vision s'installe progressivement, et évolue parallèlement à l'idiotie. Cette dernière est complète vers un an ou un an et demi. L'examen du fond d'œil donne un signe pathognomonique (décrit déjà par Tay), la présence dans la région maculaire d'une petite tache rouge-cerise entourée par un halo gris-blanchâtre. Cette tache peut d'ailleurs manquer dans certains cas.

A côté du type infantile de l'idiotie amaurotique, d'autres types ont été décrits : forme infantile tardive (Jansky, Bielchowsky), apparaissant vers trois ou quatre ans, forme juvénile précoce (Vogt et Spielmeyer) vers dix ans, forme juvénile tardive (Torsten, Sjögren), et forme de l'adulte (Meyer, Kufs). Dans aucune de ces formes n'existe la tache maculaire rouge-cerise : celle de l'adulte exceptée, on y constate une simple rétinite pigmentaire.

Quelques auteurs (Schaffer, Epstein) ont combattu le rapprochement entre maladie de Niemann-Pick et idioties amaurotiques. Cependant de nombreux arguments militent en sa faveur : coexistence de ces deux affections chez quel-

ques malades, identité des lipides en excès dans les deux cas.

A côté de la maladie de Niemann-Pick il existe d'autres cas de phospholipoïdoses nerveuses, par exemple celui de Höra (maladie de N.P. avec participation médullaire).

Enfin, reste à étudier le *syndrome cutané* des phospholipidoses, isolé sous le nom de maladie d'Urbach-Wiethe (voir les articles d'Urbach et Wiethe, de Tripp, de Tournaine). Il s'agit d'une affection qui s'éloigne des précédentes par deux caractères, la nature mixte des dépôts, qui sont phosphatidiques et protéiques (lipoïdo-protéinoïse) et leur situation extra-cellulaire. Ces dépôts se font dans la peau ou les muqueuses, soit en épais manchons autour des vaisseaux, soit en masses volumineuses mal encapsulées. Les lésions se présentent cliniquement sous forme nodulaire ou sous forme hyperkératosique, et apparaissent dès les premiers mois de la vie.

**

LES CÉRÉBROSIDOSES.

La principale manifestation clinique des cérébrosidoses est la maladie de Gaucher. Cette affection a été surtout étudiée par Oberling (1926), Warter (1932) et par Merklen et Warter (1935).

Le lipide en question est ici la cérasine, dont chaque molécule est formée d'une molécule de galactose, d'une molécule de sphingosine et d'une molécule d'acide lignocérique. A l'état normal elle est contenue dans la myéline. C'est un lipide hydrophobe, très peu toxique, ce qui explique que les lipophages à cérasine restent capables de fonctionner pendant assez longtemps (Morhardt) et que l'évolution de l'affection est en général assez longue.

La localisation spléno-hépatoganglionnaire est représentée par la *maladie de Gaucher* typique. Cette affection dé-

bute dans l'enfance et présente un caractère familial net. Caractérisée essentiellement par la triade splénomégalie énorme, hépatomégalie et adénopathies, elle est marquée en outre par un syndrome hémorragique et par une pigmentation cutanée gris jaunâtre. Le diagnostic peut se faire par des ponctions d'organes (rate, foie, ganglions) qui montrent l'existence de la cellule de Gaucher. L'évolution est fatale, mais très lente (durée 20 à 25 ans).

Le *syndrome osseux* se retrouve souvent, mais à l'état mineur, dans cette maladie de Gaucher (douleurs osseuses, décalcification, fractures spontanées). Pick a décrit une forme purement osseuse, ainsi que Warter.

Il est fréquent de constater aussi une *localisation pulmonaire* (Warter); les cellules de Gaucher peuvent même passer dans l'expectoration.

La *localisation nerveuse* se présente dans deux cas bien différents. La forme infantile de la maladie de Gaucher, apparaissant chez le nourrisson, à évolution beaucoup plus rapide que chez l'adulte, est marquée par des signes nerveux, surtout pseudo-bulbaires, avec hypertonie (Jenny, Meyer). D'autre part, van Bogaert et Froelich ont décrit récemment chez un adulte un cas de maladie de Gaucher associée à un syndrome de Raynaud et à une rigidité de type extra-pyramidal des membres inférieurs.

L'*anatomie pathologique* des cérébrosidoses a été étudiée en particulier par Öberling et par Pittaluga et Goyanès. La cellule de Gaucher (fig. 39 et 40) de grandes dimensions (20 à 80 μ), a une forme ovale ou polygonale; le protoplasme est très peu acidophile; le noyau est petit, souvent pycnotique, parfois multiple ou absent. L'aspect général des éléments cellulaires gauchériens est épithélial. Leur disposition en amas disséminés dans la pulpe fait penser à une prolifération cancéreuse (« endothéliome » de Gaucher). Ce sont des phagocytes énergiques, pouvant contenir, outre les inclusions lipidiques, des hématies et des débris leucocytaires.

LES CHOLESTÉRINOSES (OU XANTHOMATOSES).

Ici, les localisations sont extrêmement complexes et varient le plus souvent dans chaque cas. Quelques syndromes s'individualisent pourtant, qui se reproduisent assez fréquemment, mais de nombreux cas restent isolés et inclassables. Commençons par les plus simples.

Les dermatologues connaissent depuis longtemps les dépôts cutanés de cholestérol, sous forme de masses pseudotumorales ou *xanthomes* (nommés encore *xanthélasmas* ou *xanthoses*). Ces formations tirent leur nom de leur coloration jaunâtre (due à un pigment lipoïdique, le lipochrome). Certains cas apparaissent chez les diabétiques, d'autres sont primitifs.

A côté des xanthomes isolés, il existe d'autres cholestérinoses cutanées. Bürger et Grütz ont décrit une *xanthomatose hépato-splénomégalique* caractérisée par une hyperlipoïdémie de longue durée, avec hépato-splénomégalie, et par des lésions tumorales de la peau et des muqueuses (larynx en particulier, d'où enrouement). D'autre part, Grütz rattache aux lipoïdoses cutanées le *psoriasis* : il retrouve dans le sang et dans les lésions cutanées de ses malades une forte proportion de cholestérol. Cependant beaucoup de dermatologues ont signalé des résultats différents et ne se rangent pas à son opinion.

C'est au groupe des cholestérinoses osseuses que se rattache l'une des mieux connues, la *maladie de Hand-Schüller-Christian*, ou *dysostose cranio-hypophysaire*, où les dépôts se font dans les os du crâne et déterminent des troubles de compression (voir les articles de Rowland et de Uhry). Cette affection est caractérisée par la triade classique : lacunes crâniennes radiologiques (crâne dit « géographique »), exophtalmie uni- ou bilatérale, diabète insipide (par compression hypophysaire). Il existe en plus une forte cholestérolémie et souvent des troubles de la croissance.

Un fait qui mérite d'être signalé parce qu'il n'est pas cou-

rant dans les lipoïdoses, est la curabilité relative de la maladie de Hand-Schüller-Christian par la roentgenthérapie (voir par exemple Cignolini).

A côté de ce syndrome typique, il existe d'autres formes de la cholestérinose crânienne. D'abord des cas de Hand-Schüller-Christian atypiques (avec une triade symptomatologique incomplète, ou associés à d'autres localisations osseuses). Ensuite des cas de *cholestérinose cranio-cérébrale*, dont le type est celui de Marinesco, Draganesco, Stroesco et Palade (pas de diabète insipide, mais présence de paralysies).

Cette dernière forme réalise d'ailleurs la transition avec les *cholestérinoses cérébrales pures*, représentées par le cas de van Bogaert, Scherer et Epstein.

La *localisation osseuse* extra-cranienne est assez rare. Le syndrome est typique (lacunes osseuses, fractures spontanées) dans les localisations diaphysaires (cas de Snapper et Parisel, de van Bogaert, Froelich et Stolz). Les localisations épiphysaires provoquent surtout des arthropathies, le *rhumatisme déformant xanthomateux* (voir Layani).

Un *syndrome cardio-vasculaire* peut être réalisé par la xanthomatose. Il s'extériorise par des affections valvulaires, des thromboses artérielles, mais surtout par des altérations coronariennes réalisant des phénomènes d'angor (Müller; Layani, Laudat et Astruc).

Récemment enfin, Fiessinger et Merklen ont étudié la *cirrhose ictéro-pigmentaire xanthomateuse*. Il s'agit d'une cirrhose hypertrophique avec mélanodermie associée à une xanthomatose et probablement à une insuffisance surrénale. La cholestérolémie variait entre 3 gr. 50 et 5 gr. Il est probable que ce sont les dépôts de cholestérol, interstitiels ou intra-canaliculaires, qui ont déterminé la cirrhose hypertrophique.

Les diverses localisations qui viennent d'être énumérées peuvent s'associer entre elles de différentes façons. La maladie xanthomateuse peut être *généralisée*. Un cas très démonstratif en est celui de Layani, Laudat et Astruc qui associait un syndrome arthropathique, un syndrome

cutané, un syndrome hépato-biliaire, un syndrome vasculaire (thromboses, hémorragies, angor) et une forte hypercholestérolémie.

Les *caractères anatomo-pathologiques* des cholestérinoses sont assez variables. Il s'agit soit de dépôts extra-cellulaires (imbibition diffuse, cristaux), soit de dépôts intracellulaires, dans les cellules spumeuses. Ces cellules sont d'ailleurs plus petites que celles de Gaucher ou de Pick (20 à 30 μ seulement). On rencontre souvent aussi des cellules géantes multinucléées, contenant des cristaux de cholestérol (van Bogaert, Scherer et Epstein).

3. LES CAS INTERMEDIAIRES ET ATYPIQUES

La classification proposée par Pick et par Epstein est commode, élégante et permet d'avoir une bonne vue d'ensemble des lipoïdoses. Cependant elle est, comme toutes les classifications, par trop schématique, et ne tient pas compte de nombreux cas intermédiaires ainsi que j'ai déjà eu l'occasion de le montrer (1940).

Les constatations chimiques, qui lui servent de base, peuvent faire prévoir ces cas dans une certaine mesure. Dans la cérasine (maladie de Gaucher) et la sphingomyéline (maladie de Niemann-Pick) on retrouve le même complexe sphingosine-acide gras, comme Chevrel, Chevrel-Bodin, Cormier et Divet l'ont fait remarquer. Il n'est donc pas interdit de penser à la transformation possible de cérasine en sphingomyéline, ou inversement.

D'autre part l'analyse chimique précise des dépôts lipidiques montre que, dans chaque cas, tous les lipides sont représentés, bien que l'un d'eux prédomine. Si, dans les cholestérinoses, le cholestérol est presque isolé, soit à l'état pur, soit sous forme d'esters, les mélanges se voient surtout dans les deux autres groupes. Voici par exemple quelques chiffres de Lignac et Teunissen :

	Cholestérol	Lécithine	Sphingo- myéline	Cérasine
Foie normal.	1,0	1,60	1,40	0
Foie de Niemann-Pick . . .	1,50	9,98	23,5	0
Rate de Gaucher. . . .	1,76	2,11	2	14

Enfin, troisième point, on connaît quelques observations où le syndrome clinique ne concordait pas avec la nature chimique du lipide trouvé. Citons le cas particulièrement bien étudié de Chevrel, Chevrel-Bodin, Cormier et Divet, où les caractères cliniques étaient ceux d'une maladie de Gaucher, et que les examens histologiques et chimiques révélèrent être une maladie de Niemann-Pick.

Il est d'autre part des cas qui, tout en gardant des traits communs, s'éloignent du type « lipoïdose » défini précédemment. Ils peuvent se ranger en deux groupes : les réticuloses histiomonocytaires lipoïdiques et les démyélinisations par troubles du métabolisme lipidique.

Nous avons déjà vu, au chapitre IV, en quoi consistaient les *réticuloses histiomonocytaires lipoïdiques*. Il est cependant utile d'y revenir ici.

Ces cas se diviseraient en deux groupes, dont le plus intéressant ici est le second :

1° Cas où tous les éléments hyperplasiés contiennent de fines gouttelettes lipidiques, mais sans se rapprocher du type « cellule spumeuse ». Il s'agit là incontestablement de vraies réticuloses histiomonocytaires où la surcharge lipidique est accessoire ;

2° Cas où coexistent des lésions indiscutables de réticulose histiomonocyttaire et des lésions, non moins indiscutables, de réticulose lipoïdique, avec cellules spumeuses caractéristiques. Parmi ces cas, les plus typiques sont ceux de Wätjen (xanthomatose généralisée, avec crâne géographique, mais avec lésions cutanées du type réticulose histiomonocyttaire) et de Galeotti et Parenti (réticulose histiomonocyttaire diagnostiquée par biopsie, se transformant ultérieurement en xanthomatose).

On sait d'ailleurs que, même en ce qui concerne les réticuloses histiomonocytaires typiques, certains cas rappellent par leur localisation des réticuloses lipoïdiques (cas de van Creveld et Ter Poorten simulant une maladie de Hand-Schüller-Christian).

Parmi les nombreux exemples de *démýélinisation systématisée du système nerveux*, certains semblent procéder d'un trouble du métabolisme lipidique et pourraient par là se rattacher aux lipoïdoses nerveuses. Le type en est la maladie de Pelizaeus-Merzbacher caractérisée par une paraplégie spasmodique avec troubles cérébello-tabétiques et syndrome oculaire (pâleur de la moitié temporale des papilles) (Boström). Cette affection est d'ailleurs classée par Bielchowsky et Henneberg dans le cadre des scléroses cérébrales diffuses dégénératives (dont elle représenterait la forme chronique), par opposition aux scléroses cérébrales diffuses inflammatoires (encéphalite périaxiale de Schiller-Foix). L'étude du métabolisme lipidique se révélerait peut-être intéressante au cours de ces scléroses diffuses dégénératives.

* *

Enfin il existe d'autres cas où les lésions histologiques, et elles seules, rappellent celles des lipoïdoses. On peut les ranger sous le terme d'*aspect pseudo-lipidosique*.

Le premier, Lubarsch en a signalé dans un cas de syphilis héréditaire chez un enfant de 16 jours : il trouve dans la rate de cet enfant des cellules rappelant celles de Gaucher mais contenant des lipides de type Niemann-Pick.

Dans une publication récente, j'ai rapporté deux exemples d'images pseudo-lipidosiques au cours de tuberculoses : un cas clinique et un cas expérimental, qui m'avaient été communiqués par le Professeur Pagès.

Enfin, il faut signaler les résultats de Babès qui, par des injections sous-cutanées de goudron, a obtenu une augmentation du nombre des monocytes et une prolifération considérable des éléments réticulo-histiocytaires qui prenaient un aspect pseudo-gauchérien (1).

Toutes différentes, bien qu'à première vue identiques, sont les lésions pseudo-lipidosiques qui s'observent au

(1) Mais y avait-il bien surcharge lipidique ?

cours des surcharges graisseuses primitives de l'organisme. Ces phénomènes se voient dans deux ordres de cas : les surcharges lipidiques expérimentales (Anitschkow), et la néphrose lipoïdique (étudiée de ce point de vue par Shapiro). On y observe des cellules spumeuses identiques à celles des lipoïdoses, mais l'interprétation doit en être toute différente, comme il le sera exposé au paragraphe suivant.

4. PHYSIOPATHOLOGIE DES LIPOIDOSES

Le déterminisme des réticuloses lipoïdiques est un des problèmes les plus passionnants de la causalité biologique. En effet une lipoïdose comporte deux composantes fondamentales : le *trouble du métabolisme lipidique* et la *réaction hyperplasique et athrocytaire du mésenchyme actif*. Dans certains cas il en existe une troisième : une *démyélinisation*. Le problème qui se pose est celui des *relations causales* entre ces trois phénomènes : l'un d'entre eux est-il primitif ? Quelle est leur filiation causale ?

Pour diviser les difficultés j'envisagerai tour à tour les relations entre les deux premiers (trouble métabolique et réaction réticulo-endothéliale), puis les relations des deux premiers avec le troisième (démyélinisation).

★★

Ce sont les relations causales entre trouble métabolique et réaction réticulo-histiocytaire qui ont provoqué le plus de discussions. Deux théories s'opposent : les uns veulent voir la cause primitive de la lipoïdose dans le trouble du métabolisme lipidique (*théorie de la précession métabolique*), les autres au contraire la voient dans la réaction réticulo-histiocytaire hyperplasique et secondairement athrocytaire (*théorie de la précession réticulo-histiocytaire*). En définitive les uns rangent ces affections parmi les troubles métaboliques (d'où le nom de lipoïdoses), les autres parmi

les troubles réticulo-histiocytaires (d'où le nom de réticuloses lipôïdiques).

Je vais exposer impartialement ces deux opinions et j'en ajouterai une troisième, qui me paraît plus proche des faits. D'après cette dernière, le « primum movens » des lipôïdoses serait bien un trouble métabolique mais siégeant dans le mésenchyme actif et provoquant une hyperlipidémie, d'où athrocytose secondaire (théorie mixte) (1).

A. — THÉORIE DE LA PRÉCESSION MÉTABOLIQUE.

Cette théorie, soutenue par Bürger, par Epstein, par Morhardt entre autres, a été développée récemment dans la monographie de van Bogaert, Scherer et Epstein.

Pour eux, *la surcharge humorale lipidique serait primitive. C'est elle qui déterminerait les dépôts tissulaires, qu'ils soient intra- ou extra-cellulaires.*

Cette déviation primitive du métabolisme lipidique, souvent congénitale et familiale serait elle-même provoquée par une cause encore inconnue. Epstein pense à un trouble neuro-endocrinien, peut-être un dysfonctionnement cortico-surrénal (il se base pour cela sur les travaux de Verzár : une intoxication par l'acide mono-iôdacétique entraîne un trouble de la résorption des graisses, par action sur la cortico-surrénale). Cependant jamais aucune altération endocrinienne n'a été signalée. Et même van Bogaert et Scherer (dans leur monographie en collaboration avec Epstein) reconnaissent que « nous devons réserver toute interprétation pathogénique d'accent endocrinien » (p. 172).

Dans le même ordre d'idées, Morhardt va même jusqu'à

(1) La prévention, souvent assez légitime, que suscitent les théories mixtes ou intermédiaires semble ne pas devoir s'exercer ici. Il ne s'agit nullement d'établir une moyenne, et encore moins de faire preuve d'originalité. Nous avons seulement tenté d'appliquer une méthode générale du raisonnement expérimental chère à notre Ecole : quand deux phénomènes ou deux catégories de phénomènes coexistent sans être dans la continuité l'un de l'autre de manière obligatoire, il y a lieu de les rapporter les uns et les autres à un facteur plus général que la cause de chacun d'eux.

proposer de grouper, sous le terme de *thésaurismoses*, les lipoïdoses et les polycories qui sont, elles, caractérisées par des dépôts, des stockages, de substances diverses dans les tissus nobles de l'organisme (foie en particulier). Si, dans la plupart des cas, l'on ne peut mettre en parallèle les substances stockées dans ces deux groupes d'affections (dans les polycories, ce sont surtout le glycogène et les graisses neutres), il en est d'autres où le rapprochement paraît justifié : avec Boudet, Boucomont et J. Balmès, j'ai décrit récemment un cas de polycorie hépatique à phospholipides, donc superposable, dans une certaine mesure, à la maladie de Niemann-Pick.

Voici en définitive les arguments qui sont avancés par les protagonistes de cette première théorie :

1° Le polymorphisme des dépôts, en particulier l'existence, dans de nombreux cas, de *dépôts extra-cellulaires « dans un tissu dont la morphologie ne présente pas de modifications primitives »* (van Bogaert, Scherer et Epstein, p. 108). Cet argument est fondamental.

2° La diversité des localisations : *les dépôts se font souvent en dehors des éléments réticulo-histiocytaires*. Le meilleur exemple en est ce qui se passe dans le névraxe (dépôts dans la névroglie le plus souvent).

3° *Les dépôts ne se font pas dans tout le système réticulo-histiocytaire*. Dans certains cas, le foie, la rate, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques sont absolument indemnes (argument avancé par van Bogaert, Scherer et Epstein).

4° *L'étude des bilans lipidiques* serait en faveur de cette théorie, et mettrait en évidence une *rétenction*. Malheureusement les résultats sont très variables (voir le cas de Baumann).

5° Enfin et surtout, les *célèbres expériences d'Anitschkow* semblent en donner la preuve formelle. La création expérimentale d'un état d'hypercholestérolémie provoque l'apparition de cellules spumeuses comme dans les lipidoses. Nous verrons plus loin ce que vaut cet argument.

B. — THÉORIE DE LA PRÉCESSION RÉTICULO-HISTIOCYTAIRE.

Cette hypothèse est soutenue par Letterer, Heine, Chester, Gerstel, Schürmann.

D'après ces auteurs, la *réaction proliférative réticulo-histiocytaire est le phénomène primitif*. Les éléments néoformés fixent les lipides du milieu intérieur, soit directement, soit après les avoir transformés chimiquement. Dans certains cas même (ceux où figure l'hyperlipidémie), c'est l'élaboration qui prédomine.

Une conception un peu différente, et plus satisfaisante pour l'esprit, est celle de Natali qui, à propos de la maladie de Hand-Schüller-Christian, pense à une *anomalie constitutionnelle des cellules entraînant un dépôt et une rétention des lipoides*. Cette anomalie serait congénitale.

D'autres auteurs enfin se rapprochent de cette dernière conception. Baumann parle d'une « dysfonction primitive de la cellule elle-même », plus métabolique que proliférative. De même, pour Layani, Laudat et Astruc, « c'est la *déviatio*n de l'activité métabolique de cette cellule qui paraît être à l'origine de toutes les variétés de xanthomatose, le taux du cholestérol sanguin ne constituant qu'un élément contingent ».

Aux partisans de la première théorie on peut opposer les considérations suivantes :

1° La diversité des tissus où se font les dépôts ne prouve pas que ceux-ci ne sont que secondaires. L'on a avancé évidemment que la *névroglie* (les corps granuleux dérivent, eux, de la microglie) n'appartient pas au mésenchyme actif. Il ne faut cependant pas oublier que, dans le système nerveux, elle joue un rôle fondamental dans les échanges tissulaires, identique à celui du mésenchyme actif pour les autres tissus. *L'identité des fonctions métaboliques rend exactement compte de l'identité des désordres de ces fonctions et de leur expression histochimique.*

2° Dans l'hypothèse d'une hyperlipidémie primitive on ne comprendrait pas que les dépôts se fassent en certains

endroits, et non pas dans tout le mésenchyme actif, comme il advient dans les expériences d'Anitschkow (par exemple, dans le cas de van Bogaert, Scherer et Epstein, rate, foie et ganglions sont intacts). Il faut admettre un facteur tissulaire prédisposant qui soit primitif.

3° Baumann étudie dans son cas les bilans du cholestérol, bilans qui se sont montrés fortement négatifs (déperdition de 200 à 536 mgr. par jour, alors que chez un enfant normal du même âge elle n'est que de 66 mgr.). Ces résultats sont en faveur d'une hyperproduction et non d'une rétention.

4° Les expériences d'Anitschkow n'ont pas la signification qu'on prétend leur assigner. Elles prouvent simplement que les éléments réticulo-histiocytaires peuvent athrocyter le cholestérol comme ils le feraient pour un colorant vital quelconque. Elles prouvent aussi l'existence d'une surcharge réticulo-histiocytaire au cours des hyperlipidémies, comme d'ailleurs on le constate au cours de la néphrose lipoïdique (Shapiro). Mais, de plus, ces expériences montrent nettement la différence qui existe entre une athrocytose expérimentale diffuse et les lipoïdoses très souvent localisées et qui, même généralisées, présentent des dépôts en amas et non diffus. D'autre part, autre différence, la cellule spumeuse soumise à la culture redonne d'autres cellules spumeuses (d'après Layani, Laudat et Astruc), alors qu'il ne se produit rien de semblable avec les cellules provenant des expériences d'Anitschkow.

5° Un trouble métabolique primitif n'explique pas la *diversité des lipoides* qui entrent en jeu pour réaliser des affections assez semblables entre elles. Il existe souvent des mélanges de plusieurs lipides. Dans le cas du cholestérol, celui-ci peut être sous forme estérifiée ou non. Les variations sont donc très grandes.

6° Enfin et surtout les lipoïdoses se distinguent des troubles métaboliques primitifs (polycories par exemple) et des athrocytoses secondaires (type expériences d'Anitschkow) par le fait qu'elles sont *irréversibles*. Cette différence est fondamentale.

C. — THÉORIE MIXTE.

Van Bogaert, Scherer et Epstein fournissent la solution du problème quand ils décrivent, dans leur cas, des lésions particulières du système nerveux, à la fois focales et systématisées. Voici leurs constatations: « Au niveau du cerveau les dépôts ont un caractère en partie focal, en partie systématisé. *Seuls les foyers renferment, au niveau du cerveau, des cellules géantes et des cristaux. Au niveau des lésions systématisées, on ne voit que des cellules xanthé-lasmateuses* » (p. 108-109).

On peut facilement interpréter ce fait en supposant que les dépôts systématisés, intra-cellulaires, sont primitifs, donc relèvent du mécanisme invoqué par la deuxième hypothèse, alors que les dépôts en foyers sont secondaires et reconnaissent pour origine le processus allégué dans la première hypothèse.

On peut donc se représenter la physiopathologie des lipoidoses de la façon suivante :

1° Un trouble primitif de la cellule réticulo-histiocytaire, que l'on peut concevoir à la façon de Natali, de Baumann, ou de Layani, Laudat et Astruc. Ce trouble porte à la fois sur la forme (réaction hyperplasique) et sur la fonction. Le métabolisme lipidique réticulo-histiocytaire est troublé : il forme en excès un ou plusieurs lipoïdes qui restent intracytoplasmiques.

2° Les lipoïdes diffusent peu à peu hors des cellules, réalisant une surcharge lipidique humorale (sanguine ou interstitielle).

3° La surcharge humorale provoque à son tour des phénomènes de dépôts soit intra-cellulaires, par athrocytose, soit extra-cellulaires par précipitation ou floculation.

Le fait que les dépôts sont tantôt intra-, tantôt extra-cellulaires s'explique par leur nature chimique; d'après Epstein en effet la prévalence du cholestérol libre sur ses esters provoquerait des dépôts extra-cellulaires (par exemple dans le cas de van Bogaert, Scherer et Epstein, à l'opposé de ce qui se voit dans la maladie de Hand-Schüller-Christian où les dépôts sont intra-cellulaires).

Ainsi les deux théories précédentes sont conciliées ; elles se complètent mutuellement. Cependant le « primum movens » est un trouble réticulo-histiocytaire comme dans la deuxième théorie.

**

Reste à étudier la physiopathologie de la *démýélinisation*. Scherer, en particulier, se pose la question de savoir si cette *démýélinisation* est secondaire aux dépôts lipidiques ou non. Les *démýélinisations* par dégénérescence wallerienne (consécutives à des désordres focaux) étant mises à part et reconnues manifestement secondaires, la question est très difficile, presque insoluble pour les autres. La présence de cellules spumeuses, soit le long des fibres, soit dans les espaces périvasculaires, peut être interprétée dans les deux sens.

Il est cependant des faits plus éloquents. Dans le cas de van Bogaert, Scherer et Epstein, on constate par endroits une disproportion entre les deux phénomènes de dépôt et de *démýélinisation*. Ici ce sont les dépôts qui prédominent, là c'est au contraire la *démýélinisation*. Je crois que l'on peut tirer de ces faits un argument en faveur, encore, d'une pathogénie complexe.

La *démýélinisation* se ferait aux trois phases précédemment invoquées, et par un mécanisme différent à chaque phase :

1° Lors de l'élaboration primitive des lipides dans les cellules spumeuses, il est très probable que les lipides de la myéline servent de matériaux à cette élaboration. Il y aurait donc mobilisation des lipides à partir des gaines de myéline vers les cellules spumeuses. Cela expliquerait le caractère systématisé des dépôts primaires. En faveur de cette hypothèse, on peut invoquer les expériences de Glodi-Werchouck montrant qu'après splénectomie (donc après une perturbation réticulo-histiocytaire), les lipides cérébraux (entre autres) se mobilisent dans le sang.

2° Schürmann a émis l'opinion que, sous l'influence de

l'hyperlipidémie, la barrière hémato-encéphalique deviendrait plus perméable, ce qui favoriserait la déperdition en lipides de la substance nerveuse.

3° Enfin, quand les dépôts secondaires se produisent, ils entraînent des désordres focaux, d'où dégénérescences wallériennes, d'où une nouvelle mobilisation lipidique.

Il est fort probable que ces trois procédés s'associent, étant entendu que l'un d'entre eux peut prédominer.

Après cette longue discussion physiopathologique, une synthèse est nécessaire. Le tableau IX permettra de s'en faire une idée générale.

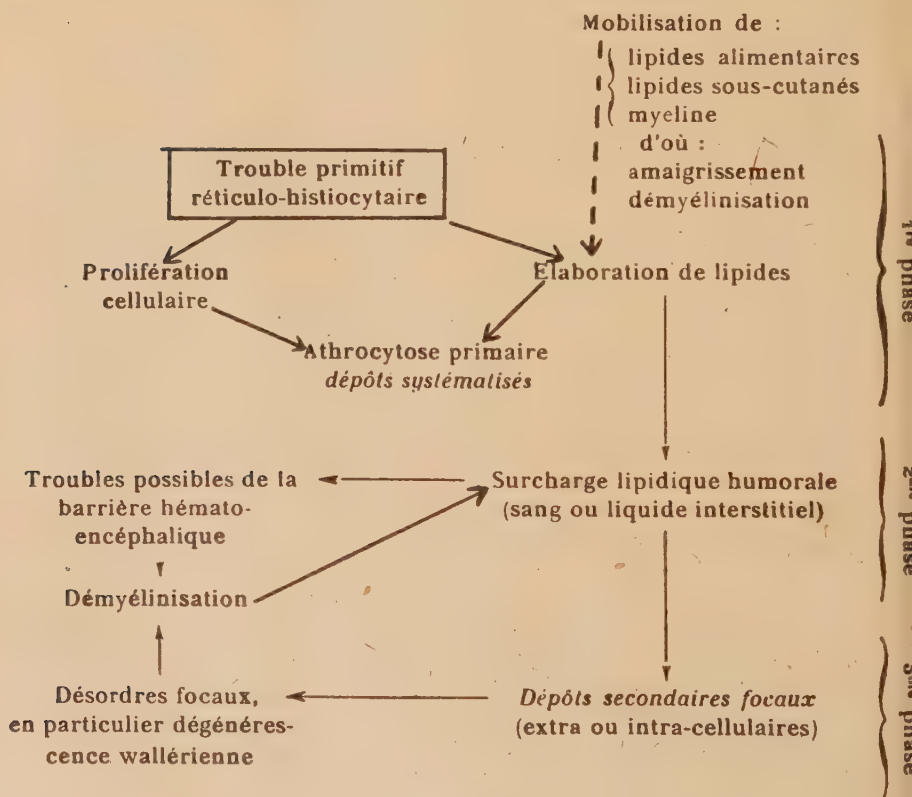


TABLEAU IX

Physiopathologie des réticulosés lipidiques

En plus de son intérêt direct, cette étude présente aussi un intérêt spéculatif. Elle illustre d'une façon saisissante les données modernes relatives à la *causalité biologique*. En effet, on a reconnu à cette causalité les quelques caractères suivants que nous retrouvons ici (1) :

1° Elle est *holistique*, tenant compte de l'organisme en tant que totalité (« *Ganzheit* » des auteurs de langue allemande). Ce fait est nettement mis en évidence dans ce cas où il existe des interactions métaboliques entre tous les tissus de l'organisme, même les plus spécialisés (gaines de myéline);

2° Elle est *caténaire*, mettant en jeu une chaîne de relations causales. Cette chaîne est décomposée ici en trois chaînons, en trois phases ;

3° Enfin elle est *couplée et rythmique*, ce que l'on voit ici à chaque phase. Les deux phénomènes, trouble métabolique et réaction cellulaire, se provoquant mutuellement à la première phase. Aux deux autres phases on voit la surcharge lipidique favorisant la démyélinisation, et inversement.

BIBLIOGRAPHIE

ANITSCHKOW. — Voir 118.

722. ANSPACH (W.E.). — Xanthomatosis with involvement of vertebral body. *Amer. J. Dis. Childh.*, **48**, 346-354, 1934.

723. BARÈS (A.). — Les lésions de la rate semblables à celles de la maladie de Gaucher obtenues par des injections de goudron chez le lapin. *Bull. Ass. Fr. Cancer*, **718**, 1929.

724. BAUMANN. — Zur Klinik und Pathogenese der N. P.-schen Krankheit. *Klin. Woch.*, **14**, 1743-1746, 1935.

BERTRAND (I.) et Van BOGAERT (L.). — Voir 927.

725. BOGAERT (L. van). — Les lipidoses en neuropathologie. *Presse Méd.*, 587 et 698, 1937, I.

726. BOGAERT (L. van) et FROELICH. — Un cas de maladie de Gaucher de l'adulte avec syndrome de Raynaud, pigmentation et rigidité de type extra-pyramidal aux membres inférieurs. *Ann. Méd.*, **57**, 1939.

(1) Ces idées contemporaines marquent d'ailleurs le regain de faveur des principes généraux de l'hippocratisme traditionnel et du vitalisme barthézien. Voir par exemple Pagès (Cours de Pathologie générale, 1941) et diverses publications parues dans les *Acta Biotheoretica* : Jordan (Das Problem der « *Ganzheit* » in der Biologie, **1** 100, 1935), Leemann (Les fondements scientifiques de l'holisme, **3**, 153, 1937), Alverdes (Kausalität, Finalität und Ganzheit, **3** 167, 1937), Mittasch (Was ist Ganzheitskausalität ? **4**, 73, 1938).

727. BOGAERT (L. van) et STOLZ. — Etude d'une forme osseuse de lipidose à cholestérine. *Ann. Méd.*, **41**, 100, 1937.
728. BOGAERT (L. van), SCHERER et EPSTEIN. — Une forme cérébrale de la cholestérinose généralisée. Paris, Masson, 1937.
729. BOGAERT (L. van), FROELICH et EPSTEIN. — Une deuxième observation de cholestérinose tendineuse symétrique avec symptômes cérébraux. *Ann. Méd.*, **42**, 59, 1937.
730. BOSTRÖM. — *Dtsch. Zeitsch. f. Nerv.*, **100**, 63, 1927.
731. BOUDET, BOUCOMONT, BALMÈS et CAZAL. — La polycorie à phospholipides. *Presse Méd.*, 122-124, 1942.
732. BÜRGER. — Die Klinik der Lipidosen. *Kl. Fortb. Neue D. Klin. Ergänzungstand*, **2**, 583, 1934.
733. BÜRGER et GRÜTZ. — Ueber hepatosplenomegale Lipoidose mit xanthomatösen Veränderungen in Haut und Schleimhaut. *Arch. f. Derm. und Syph.*, **166**, 542, 1932.
734. CAZAL (P.). — Contribution à l'étude des lipidoses. A propos de quelques cas-limites de ces affections. *Arch. med. exp.*, 65, 1940.
735. CHESTER (W.). — Ueber Lipoidgranulomatose. *Virchows Arch.*, **279**, 561-602, 1931.
736. CHEVREL, CHEVREL-BODIN, CORMIER et DIVET. — Maladie de Gaucher et maladie de N.P. *Ann. anat. path.*, 297, 1937.
737. CLÉMENT. — REoses lipoidiques. *Rev. de Méd.*, 219, 1938.
738. CIGNOLINI. — Röntgenthérapie de la maladie de Hand-Schüller-Christian. *Radiologia Medica*, **26**, 826, 1939.
739. CORCAN, OBERLING et DIENST. — La maladie de N.P. *Revue fr. de Pédiatrie*, 789, 1927.
740. DIDE et VAN BOGAERT. — Sur l'idiotie amaurotique juvénile. *Revue Neurol.*, **69**, 1, 1938.
741. EPSTEIN (E.). — Beitrag zur Pathologie der Gaucherschen Krankheit. *Virchows Arch.*, **253**, 157, 1924.
742. — Beitrag zur Pathologie und Systematik der allgemeinen Lipoidosen nach chemischen und physikalisch-chemischen Gesichtspunkten. *Id.* **281**, 152-171, 1931.
743. — Ueber die ursächliche Bedeutung der chemischen Veränderungen für die Pathologie des Gehirns bei N.-P. Krankheit. *Id.* **284**, 867-879, 1932.
744. — Ueber das gegensätzliche Verhalten der lipoid-chemischer Beschaffenheit des Gehirns bei N.P. Krankheit und, etc. *Id.* **293**, 134-147, 1934.
745. FASSRÄNER (S.). — Lipoidgranulomatose des hämatopoetischen Systems. *Zieglers Beitr.*, **94**, 153-163, 1934.
 FIESSINGER et MERKLEN. — Voir 707.
 GALEOTTI et PARENTI. — Voir 448.
746. GERSTEL (G.). — Ueber die Hand-Schüller-Christiansche Krankheit auf Grund gänzlicher Durchuntersuchungen des Knochengerüsts. *Virchows Arch.*, **294**, 278-303, 1935.

747. GLOD-WERCHOUCK. — Sur la mobilisation des dépôts de lipoides du cerveau. *J. Phys. et Path. gén.*, **35**, 751, 1937.
748. GRÜTZ. — Nouvelles contributions histologiques au problème du psoriasis. *Arch. f. Derm. Syph.*, **177**, 246, 1938.
749. GUIBERT (H.-L.). — Deux cas de splénomégalies primitives. REome typique et maladie de Gaucher. *Bull. Ass. Franç. Cancer*, **19**, 575-610, 1930.
750. HEINE. — Beitr. zur Schüller-Christiansche Krankheit. *Zieglers Beitr.*, **94**, 3, 1935.
751. HJARRE et BERTHELSEN. — Proliferative processus in the RES in domestic animals. *Acta path. microb. Scand.*, **26**, supplement, 49-76, 1936.
752. HÖRA (J.). — Ein Fall von N.P. Erkrankung mit besonderer Beteiligung des Rückenmarkes. *Zieglers Beitr.*, **99**, 16-33, 1937.
753. JENNY. — Beitr. zur Kenntnis der Varianten der Gaucherschen und N. P. Krankheit. *Thèse Bâle*, 1930.
754. KLOTZ. — Contribution à la maladie de Schüller-Christian. *Hand. Klin. Woch.*, **19**, 12, 1940.
755. LAYANI. — Le rhumatisme chronique déformant xanthomateux. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 343, 1939.
756. LAYANI, LAUDAT et ASTRUC. — Sur un cas de maladie xanthomateuse. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 355, 1939.
757. LETTERER. — Ueber eine xanthöse Lymphogranulomatose mit besonderer Beteiligung des Skeletts. Iena. Fischer, 1934.
758. LIGNAC (G.O.E.) et TEUNISSEN (P.H.). — Beitr. zur Kenntnis der Lipoïdosis phosphatidica. *Zieglers Beitr.*, **101**, 139-145, 1938.
759. LUBARSC (O.). — Milz. In : *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, de Henke-Lubarsch. Berlin, Springer 1927 (2^e partie 373-774).
760. MARINESCO, DRAGANESCO, SROESCO et PALADE. — Examen anatomo-clinique d'un cas atypique de maladie de Schüller-Christian. *Ann. anat. path.*, 673, 1937.
761. MERKLEN (P.) et WARTER (J.). — Esquisse de la maladie de Gaucher de l'adulte. *La Médecine*, **16**, 233-242, 1935.
762. MEYER. — Le syndrome neurologique de la maladie de Gaucher du nourrisson. *Thèse Strasbourg*, 1928.
763. MORHARDT. — Les thésaurismoses. *Presse Méd.*, 68, 1934, I.
764. MÜLLER. — Angina pectoris in hereditary xanthomatosis. *Arch. Int. Med.*, **64**, 675-700, 1939.
765. NATALI. — *Frankf. Z. Pathol.*, **74**, 1-51, 1935.
766. OBERLING (Ch.). — La maladie de Gaucher. *Ann. Anat. path.*, **3**, 353, 1926.
767. PICHLER. — Neuropathologie et pathogénie des lipoïdoses généralisées. *Wiener Klin. Woch.*, **53**, 739, 1940.
768. PICK (L.). — Der Morbus Gaucher und die ähnlichen Erkrankungen. Berlin, Springer, 1926.

769. — Ueber die lipoïdzellige Splenohepatomegalie typus N. P. als Stoffwechselerkrankung. Berlin. Schumacher, 1927.
770. PINCHERLE. — Le syndrome di Hand-Schüller-Christian. *Arch. Ital. di Pediatria*, 1-62, 1932.
771. PITTALUGA (G.) et GOYANÈS (J.). — Contribution à l'étude de la cellule de Gaucher. *Arch. mal. cœur*, 65-107, 1933.
772. ROWLAND. — Xanthomatosis and the RES. *Arch. of int. med.*, 42, 611, 1928.
773. SCHÄCHTER-NANCY — L'idiotie amaurotique infantile. *Questions méd. d'actualité*. Septembre 1938.
774. SCHÜRMANN. — *Verhandl. dsch. path. Gesellsch.*, 1934.
- 774 bis. SENDRAIL et BAZEX. — Contribution à l'étude clinique et anatomo-pathologique des lipoïdoses ; les lipoïdoses cutanées. *Ann. Dermat. Syph.*, 1, 166-202, 1941.
775. SHAPIRO. — La néphrose lipoïdique, son anatomie pathologique, sa pathogénie et ses rapports avec l'amyloïdose. *Arch. of intern. med.*, 46, 1930.
776. SNAPPER (I.) et PARISEL (C.). — Generalised xanthomatosis of bones (confusion with Recklinghausen's disease). *Maandschr. voor Kinderg.*, 2, 359-377, 1933.
777. THANNHAUSER et MAGENDANTZ. — The different clinical groups of xanthomatoses diseases. *Ann. of int. med.*, 2, 1662, 1938.
778. TOURAINE. — Lipoïdo-protéïnose de la peau et des muqueuses (maladie d'Urbach-Wiethe). *Soc. Fr. dermat. Syph.*, 24 octobre 1940. Cf. aussi *Semaine des Hôp.*, 17, 93, 1941.
779. TRIPP (R.N.). — Lipoïdosis cutis et mucosæ, *New-York state J. of med.*, 36, 619-626, 1936.
780. UHRY (P.). — Xanthomatose crânio-hypophysaire. *Encycl. Méd. Chir.*, fasc. 10537 (1-4).
781. URBACH et WIETHE. — Ein abortiver Fall von Lipoid-protéïnose unter dem klinische Bilde von warzenarten Excrescenzen (Lipoïd-keratomen) aus den Fingern. *Arch. f. Dermat. Syph.*, 168, 94, 1933.
782. VERZAR. — Die Funktion der Nebennierenrinde. Bâle, Schwabe, 1939.
783. WARTER. — Contribution à l'étude de la maladie de Gaucher. *Thèse Strasbourg*, 1932-1933.
- WÄTJEN (J.). — Voir 540.

CHAPITRE XI

LES RETICULOSES ACCUMULATIVES

b) Réticulose amyloïdique

1. *Un cas de réticulose amyloïdique : Exposé clinique, exposé histologique, commentaires, conception générale de la réticulose amyloïdique.*
2. *La réticulose amyloïdique dans le cadre des amyloïdoses : types anatomo-cliniques, types histologiques, types étiologiques,*
3. *Rôle des éléments réticulo-histiocytaires dans la genèse de l'amyloïde : données histologiques, données chimiques, données expérimentales.*

C'est Kuczynski qui, au cours de ses recherches sur les actions antixéniques (1921), entrevit le premier le rôle possible du système réticulo-histiocyttaire dans la genèse de la substance amyloïde. Il constata en effet que les dépôts amyloïdiques expérimentaux se faisaient avec prédilection sur les éléments de ce système. Trois ans plus tard Domagk mit nettement en évidence ce rôle par des injections de microbes vivants ou morts, et proposa alors l'hypothèse, qui reste encore admise à l'heure actuelle, du parallélisme entre actions anti-infectieuses (ou plus généralement anti-xéniques) et production de l'amyloïde.

A partir de ce moment, l'amyloïdose se classa nettement dans la pathologie réticulo-histiocyttaire, au moins dans les pays de langue allemande. C'est ainsi que Schittenhelm, en 1925, lui réserve un chapitre à part à côté des lipoïdoses (Schittenhelm est d'ailleurs, à ma connaissance, le seul

auteur qui accorde cette place à la maladie amyloïde). En 1931, dans une note au Congrès allemand de Pathologie, Arndt met au point la question.

Cependant, toutes ces hypothèses sur le rôle du mésenchyme actif dans la genèse de l'amyloïde, c'est-à-dire sur l'existence d'une réticulose amyloïdique, toutes ces hypothèses sont restées en quelque sorte dans le domaine théorique ou expérimental. Il manquait la signature clinique à cette « réticulose amyloïdique ». Avec Boudet et J. Balmès, nous avons eu la chance d'en observer un cas particulièrement démonstratif. Ce cas sera étudié complètement dans le paragraphe I.

Mais il ne faut pas croire que toutes les amyloïdoses soient des réticuloses. Il en est ici comme pour les lipoïdoses où tous les troubles métaboliques lipidiques ne sont pas non plus liés à des réticuloses. Aussi le paragraphe 2 de ce chapitre sera consacré à situer la réticulose amyloïdique dans le cadre des amyloïdoses.

Enfin, dans le troisième paragraphe j'essaierai de montrer le rôle que joue le système réticulo-histiocytaire dans la détermination de toutes les amyloïdoses, en reprenant les travaux de Kuczinski, de Domagk, d'Arndt et des nombreux auteurs qui se sont intéressés à la pathogénie de l'amyloïdose.

1. UN CAS DE RETICULOSE AMYLOIDIQUE ⁽¹⁾.

Ce cas mérite de retenir l'attention, vu son intérêt considérable. En voici l'étude complète :

Observation clinique (Clinique des maladies des enfants, Professeur G. BOUDET, observation n° 4715).

T... Marguerite, née le 27 août 1932 est vue pour la première fois en juin 1939. Le motif de la consultation est en apparence ba-

(1) Quelques remarques de terminologie : on doit dire « substance amyloïde » ou « amyloïde » tout court, « maladie ou réticulose amyloïdique », « amyloïdose », comme l'on dit « substance lipoïde » ou lipoïde » tout court, « maladie ou réticulose lipoïdique », « lipoïdose ». Les termes d'« amylose » ou de « maladie amyloïde » sont incorrects.

nal : l'enfant présente depuis quelques semaines des éruptions de type urticarien dont on retrouve d'ailleurs les vestiges sur le thorax et l'abdomen. Ces éruptions procèdent par poussées et s'accompagnent d'une élévation thermique en clocher jusqu'à 39° et 40°. En outre, l'enfant présente quelques troubles digestifs surtout marqués par de petits épisodes diarrhéiques.

Voici l'exposé des antécédents héréditaires et personnels qui sont sans intérêt : père et mère en bonne santé, enfant unique, pas d'autre grossesse. Née à terme. Accouchement par le siège sous rachianesthésie. Poids à la naissance 3,200 gr. Nourrie au sein pendant 15 mois environ. Première dent à 9 mois. Premiers pas à 12 mois.

Antécédents pathologiques : un ictère à 2 ans, coqueluche à 3 ans. Vaccination antivariolique à 1 mois et antidiphtérique à 15 mois.

A l'examen de l'enfant, on est frappé d'emblée par la maigreur excessive de son visage. Le thorax et les membres supérieurs sont relativement moins amaigris mais ils contrastent fortement avec la région sous-ombilicale du tronc et les membres inférieurs qui conservent un aspect normal sans surcharge graisseuse apparente. D'ailleurs elle a toujours présenté, depuis son jeune âge, le facies vieillot et étriqué qui impressionne moins la famille que nous-même.

Par ailleurs, un examen somatique minutieux ne révèle qu'une micropolyadénopathie superficielle assez marquée. Le poids est de 18 kg. 800.

Après un traitement banal désensibilisant, l'éruption disparaît, pour reparaitre de temps en temps par poussées.

Cet état restant le même, et l'amaigrissement s'accroissant (17 kg. 200), l'enfant est hospitalisée le 9 octobre 1939. Elle restera dans le service jusqu'au 5 novembre. Pendant ce temps, les poussées urticariennes sont fréquentes, accompagnées chacune d'un clocher thermique. L'examen clinique ne donne aucun renseignement, si ce n'est la présence de légères polyadénopathies. Divers examens de laboratoire sont pratiqués :

- Examen radiologique des poumons et du cœur : normal.
- Electrocardiogramme et phonocardiogramme : normaux.
- Cufi-réaction à la tuberculine négative.
- Urines : Chimie : traces légères d'albumine ; cyto-bactériologie : quelques leucocytes. Quatre cultures négatives.
- Selles : pas de bacille de Koch. La culture donne du colibacille.

— Sang : Sérologie : réactions de la syphilis négatives chez l'enfant et la mère. Chimie : urée du sérum 0,38 par litre ; glucose 0,87 gr. ; réserve alcaline, 42 cc. de CO₂ %. Bactériologie : 4 hémocultures en bouillon et bile négatives ; sérodiagnostic de Widal et de Wright négatifs ; pas d'hématozoaires du paludisme. Hématologie : G.R. 3.600.000, G.B. 23.000, Hb. 60 %, neutrophiles 84, éosinophiles 1, monocytes 3, lymphocytes 12.

En somme, deux faits sont à retenir : 1° l'impossibilité de trouver un germe malgré 4 hémocultures et 4 cultures d'urines ; 2° l'existence d'une leucocytose avec lymphopénie

L'enfant est hospitalisée à nouveau le 30 septembre 1940. A ce moment elle est d'une maigreur impressionnante. Son poids n'est plus que de 15 kg. 800. L'amaigrissement est d'ailleurs généralisé, mais un examen attentif montre que la fonte tissulaire est plus ancienne et plus accusée dans les régions supérieures du corps. L'aspect de la face est à cet égard caractéristique. La peau dessine les contours osseux, sa texture paraît modifiée, elle est d'une finesse et d'une élasticité extrême, très mobile sur les plans profonds et de teinte ivoirine (1).

Plus tard le degré de la cachexie sera tel que ces différences ne seront plus sensibles. Le poids atteint en effet 13 kg. 400 le 7 novembre. L'affaiblissement est extrême, la tension artérielle maxima est de 7 cm. au Vaquez.

Constamment l'examen clinique reste négatif. Au cours de son hospitalisation, l'enfant présente quatre légères poussées thermiques, d'une durée de 24 à 48 h. qui s'accompagnent d'éruptions. Ces éruptions siègent sur le thorax et les cuisses. Elles ont un contour géographique non surélevé, une coloration rouge violacé qui s'efface à la pression. Le centre est incolore.

Une polyurie moyenne (1 litre 700) apparaît du 23 au 26 octobre. L'enfant meurt le 16 novembre. Les derniers jours, des signes de phlébite ont apparu au membre inférieur gauche, un petit foyer embolique s'est manifesté au sommet droit le 15 novembre, l'enfant a présenté plusieurs selles diarrhéiques par jour. Tous ces incidents terminaux ont évolué de façon rapide, sans fièvre.

Parmi les nombreux examens complémentaires pratiqués lors de cette deuxième hospitalisation, nous retiendrons les résultats suivants :

- Plusieurs examens radiologiques pulmonaires normaux.
- Plusieurs cuti-réactions à la tuberculine négatives.
- Les urines contiennent à plusieurs reprises des traces d'albumine, mais les cultures sont négatives.
- Les hémogrammes présentent les particularités suivantes :

	2 oct. 40	14 oct. 40	15 nov. 40
G. R.	3.620.000	3.440.000	2.800.000
G. B.	39.000	27.000	42.000
Hb.	60 %	80 %	94 %
Neutrophiles.	73 %	80 %	94 %
Eosinophiles.	1	0	0
Monocytes.	0	2	2
Lymphocytes.	26	18	4

(1) Voir les photographies de cette petite malade qui ont paru dans le *Bulletin de la Société de Pédiatrie* (1941, p. 150 et suivantes).

— La glycémie est de 0 gr. 93, la cholestérolémie de 1 gr. 55.

— Les examens radiologiques du crâne sont normaux. Une encéphalographie gazeuse par voie lombaire montre des images ventriculaires normales (Dr Bétoulière).

— L'examen ophtalmologique (Dr Ferrer) montre une stase papillaire de 8 dioptries environ. Le champ visuel est normal.

— Le L.C.R. est légèrement hypertendu : 35 cm. au manomètre de Claude. Albuminorachie, 0 gr. 25. Glycorachie, 0 gr. 45. Cytologie : 1,2 éléments par mmc.

— Les réactions électriques des muscles et des nerfs sont normales.

— La capillaroscopie (Dr Barati) montre que les capillaires sont allongés et flexueux, la branche artérielle est extrêmement dilatée.

— La radiographie de la face montre une décalcification très accusée de tout le massif facial.

— Le myélogramme est normal.

La maladie a évolué de façon inexorable, nullement influencée par divers essais thérapeutiques, entre autres : glucose-insuline, extrait hypophysaire total, extrait surrénal, polyvitaminothérapie.

L'autopsie est pratiquée le 17 novembre, après formolisation in situ des viscères et de l'encéphale.

**

Voici le résultat de l'examen histologique des pièces :

Ganglions (mésentériques, chaîne splénique) : **hypertrophiés**, disparition presque complète du tissu lymphoïde, dégénérescence amyloïde des parois capillaires et du réticulum ganglionnaire, nombreux histiocytes contenant des enclaves lipidiques ou amyloïdiques. Assez nombreux mastocytes. Un ganglion, trouvé près du pancréas, et fortement augmenté de volume (dimensions d'une amande) est complètement rempli par l'amyloïde. — *Rate* : bourrée des « grains de sagou » caractéristiques, centrés en général sur les follicules. Le tissu restant, très réduit, s'homologue à la pulpe rouge et présente une hyperplasie réticulo-histiocytaire nette. — *Foie* : dégénérescence granulo-graisseuse de la presque totalité du parenchyme. Présence dans les sinusoides de mottes d'amyloïde. Nombreux histiocytes mobilisés. — *Reins* : amyloïdose périvasculaire, de nombreux glomérules étant en dégénérescence totale. — *Poumons* : amyloïdose de quelques vaisseaux, mastocytes assez nombreux. — *Pancréas* : éléments nobles normaux. Infiltration mastocytaire intense et diffuse. Amyloïde dans presque toutes les parois vasculaires. — *Surrénales* : importante infiltration amyloïdique, surtout dans la partie profonde de la zone fasciculée. — *Ganglion sympathique de l'atmosphère surrénale* : amyloïdose des parois vasculaires. — *Cœur* : infiltration amyloïdique diffuse sous-endocardique périvasculaire, et entre les fibres du myocarde. Mastocytes abondants. — *Hypophyse* : quelques capillaires ont leur paroi imprégnée d'amyloïde. — *Tige pituitaire* : nombreux mastocytes. — *Plexus choroï-*

des : amyloïdose importante des parois vasculaires. — *Encéphale* : dépôts amyloïdiques sous forme de petites mottes dans la substance blanche des centres ovales et du chiasma optique. Ces dépôts semblent se trouver dans la névroglie, où ils affectent l'aspect de la dégénérescence muqueuse.

On peut donc, en définitive, individualiser deux processus anatomo-pathologiques généraux :

1° Une *infiltration amyloïdique généralisée*, portant principalement sur les adventices vasculaires et les réticulums ganglionnaires;

2° Une *réaction cytologique du type histiocytaire* marquée surtout dans le foie, la rate et les ganglions, et, dans certains organes, associée à une hyperplasie mastocytaire.

**

Cette observation mérite quelques commentaires :

1° En ce qui concerne l'*étiologie*, la plupart des cas d'amyloïdose sont secondaires. A l'origine de celui-ci on ne retrouve ni suppuration chronique tuberculeuse ou autre, ni affection chronique cachectisante (granulomatose par exemple). La seule constatation clinique que l'on puisse faire est celle d'un état anaphylactique (poussées d'urticaire). Cette constatation, à première vue sans intérêt, a déjà été faite par Stoener sur 19 cas d'amyloïdose essentielle, et elle met en évidence un point important de la pathogénie de l'amyloïdose (voir le paragraphe 3).

2° En ce qui concerne la *clinique*, il est à noter que, dans ce cas, la symptomatologie était complètement différente du syndrome clinique de la maladie amyloïde. En particulier, il faut noter l'absence de grosse rate, d'albuminurie massive. Seule la cachexie était très marquée, mais son évolution (début par la face, puis atteinte de la partie supérieure du corps, enfin de la partie inférieure) est assez particulière : l'aspect rappelait au début celui d'une maladie de Barraquer-Simons.

Les adénopathies étaient perceptibles. L'importante lymphopénie, marquée surtout à la période terminale, peut s'expliquer par la destruction totale du tissu lymphatique par des dépôts amyloïdes.

Il semble que l'aspect capillaroscopique observé soit celui de capillaires amyloïdes qui, ayant une paroi fortement épaissie par les dépôts, paraissent dilatés. Cet aspect se

retrouve d'ailleurs au microscope, dans les capillaires des organes atteints.

Enfin, il est plus difficile d'interpréter le léger syndrome d'hypertension intracrânienne (stase papillaire et tension rachidienne de 30 à 40 cm. d'eau à l'appareil de Claude). Deux explications peuvent être proposées : la stase papillaire est due aux dépôts amyloïdes du chiasma et des nerfs optiques, ou bien il existe un syndrome de « filtre percé » au niveau des plexus choroïdes comme il en existe un au niveau des reins dans les amyloïdoses banales, et qui provoquerait une hypersécrétion du liquide céphalo-rachidien.

3° En ce qui concerne *l'anatomie pathologique*, sont à noter la généralisation des lésions dans l'organisme, et leur localisation au système réticulo-histiocytaire. Les dépôts amyloïdiques sont d'ordinaire localisés à trois organes : reins, rate et foie. Il est rare d'en observer ailleurs. Ici l'amyloïdose est absolument généralisée. Tous les organes que nous avons pu examiner contenaient de l'amyloïde en plus ou moins grande abondance.

Dans le système réticulo-histiocytaire, les dépôts semblent même se localiser avec prédilection sur ce qu'Ogata nomme *rétothéliums lymphoïdes* et *paralymphoïdes* (ou adventiciels) : tous les vaisseaux ont leur adventice amyloïdosée, surtout en certains endroits où le tissu lymphoïde est développé (centre germinatif des follicules). Malheureusement l'examen des rétothéliums myéloïdes (moelle osseuse) n'a pu être fait. Quant aux rétothéliums paramyéloïdes (pulpe rouge de la rate — cellules de Kupffer), ils n'étaient que très peu atteints. Un autre argument en faveur de cette systématisation lymphoïde et paralymphoïde est la disproportion qui existe entre l'atteinte profonde des éléments lymphoïdes (lymphopénie marquée) et l'hyperplasie modérée (1) des éléments myéloïdes (polynucléose).

Reste enfin la question des dépôts encéphaliques. Ceux-ci paraissent en effet se faire dans la névroglie, et les espaces adventiciels (sauf dans les plexus choroïdes) sont in-

(1) Peut-être par hyposplénie ?

tacts. Cette exception se retrouve d'ailleurs dans les réticuloses lipoïdiques. Elle peut s'expliquer par le fait que le système réticulo-histiocytaire perd en quelque sorte ses droits dans l'encéphale : il n'est plus là le seul tissu trophique « actif » s'interposant entre des vaisseaux et les éléments nobles. La névrogie se superpose à lui et usurpe certaines de ses fonctions. Il est donc naturel que des dépôts se fassent alors dans la névrogie.

**

A partir de cette observation, la seule en son genre malheureusement, on peut essayer de dégager les grandes lignes d'une RÉTICULOSE AMYLOÏDIQUE A SYSTÉMATISATION LYMPHOÏDE ET PARALYMPHOÏDE.

Que cette affection soit primitive ou non, elle sera marquée par quatre sortes de signes :

1° Des *troubles métaboliques* qui sont soit l'origine, soit la conséquence de la formation des dépôts : inversion du rapport sérine/globuline, cachexie progressive.

2° La *formation des dépôts amyloïdiques* se manifeste cliniquement par des *poussées fébriles avec éruption urticaire*. Nous verrons à propos de la pathogénie le rôle du choc anaphylactique dans la production de l'amyloïde. Chez notre malade, ces poussées successives éruptives et fébriles étaient particulièrement nettes.

3° Les *dépôts une fois constitués s'extériorisent par des signes physiques* : splénomégalie, adénopathies surtout, aspect spécial des capillaires cutanés à la capillaroscopie et peut-être des capillaires rétinien à l'ophtalmoscopie.

4° Enfin, *les dépôts entraînent des perturbations fonctionnelles* des organes lésés : *lymphopénie* progressive et intense, *syndromes multiples* de « *filtres percés* » (filtre rénal : polyurie et albuminurie, filtre intestinal : diarrhée, filtre choroïdien : hypersécrétion du liquide céphalo-rachidien), *syndrome polyendocrinien* par altérations de l'hypophyse, des surrénales, du pancréas, de la thyroïde, etc...,

syndrome sympathique peut-être par altération des ganglions sympathiques (dans notre cas le seul ganglion sympathique examiné était fortement atteint). Peut-être même l'aspect en « pseudo-Barraquer-Simons » était-il dû à des lésions sympathiques ou endocrino-sympathiques.

Parallèlement à cette « réticulose amyloïdique à systématisation lymphoïde et paralymphoïde », on peut concevoir une « RÉTICULOSE AMYLOÏDIQUE A SYSTÉMATISATION MYÉLOÏDE ET PARAMYÉLOÏDE ». Les dépôts seraient alors strictement localisés au foie, à la rate et à la moelle osseuse. Les perturbations fonctionnelles seraient uniquement une véritable aleucie hémorragique associée à des troubles de la fonction hépatique.

2. LA RÉTICULOSE AMYLOÏDIQUE DANS LE CADRE DES AMYLOIDOSES

L'observation qui vient d'être relatée diffère considérablement des cas habituels de maladie amyloïdique. Comme on le sait, cette affection peut se présenter sous les tableaux les plus divers selon la localisation des dépôts, mais il est trois formes qui sont couramment rencontrées ; ce sont, par ordre de fréquence, les localisations rénale, splénique et hépatique.

Dans les *reins*, les lésions prédominent sur les glomérules, autour des capillaires glomérulaires qui représentent une zone où les échanges sont particulièrement actifs.

Dans la *rate*, les dépôts se font le plus souvent dans la paroi des artérioles centro-folliculaires. C'est d'ailleurs leur extension qui forme les « grains de sagou » caractéristiques. La localisation de l'amyloïde est donc purement lymphoïde. Plus rarement, la localisation est paramyéloïde, les dépôts se faisant dans la pulpe rouge.

Dans le *foie*, ce sont les parois des capillaires intra-lobulaires, c'est-à-dire les cellules de Kupffer, qui sont atteintes.

La systématisation est donc ici paramyéloïde. Il faut mentionner cependant le cas de Labbé, Boulin, Bertrand et Justin-Besançon où les dépôts siègent, non dans les sinusoides, mais dans les cellules parenchymateuses elles-mêmes.

Malgré la prédominance des localisations rénale, splénique et hépatique, tous les *autres organes* peuvent être atteints : le tube digestif (estomac, intestin) ou ses glandes annexes (glandes salivaires, pancréas) les séreuses (mésentère), les autres organes hémopoïétiques (ganglions, moelle osseuse), les glandes endocrines (surrénales, thyroïde, hypophyse), les muscles (muscles striés, langue, cœur), la peau, les cartilages et même les os.

D'une façon générale, ces diverses atteintes s'associent à deux ou trois, les reins étant lésés dans la majorité des cas. Cependant les *amyloïdoses généralisées* sont rares ; dans un article assez récent, Okamura et Takasu en citent une quarantaine de cas. Assez souvent il s'agit d'amyloïdose à localisations multiples (par exemple les trois cas de Bannick, Berkman et Beaver).

**

A l'échelle histologique, le polymorphisme anatomo-clinique qui vient d'être envisagé s'atténue un peu ; l'amyloïdose présente une unité plus marquée.

Quel que soit l'organe atteint, les dépôts amyloïdiques se font en effet avec prédilection dans *les parois vasculaires, en particulier celles des petits vaisseaux*. Les auteurs divergent sur le point de savoir quelle tunique de ces parois est atteinte. Certains font débiter les lésions dans la membrane basale de l'endothélium, d'autres dans la tunique moyenne, d'autres enfin dans l'adventice. Il est en tout cas un fait indiscutable, c'est que les dépôts se font au contact des cellules et non pas dans celles-ci. Dans le cas que je rapporte ici, les lésions *sont incontestablement adventicielles*, donc rétothéliales.

Le fait que les dépôts apparaissent surtout dans les capillaires, qui ne sont formés que d'un endothélium et d'une

adventice, contredit formellement la théorie d'une origine dans la tunique moyenne.

Ainsi deux localisations peuvent s'observer : dans la basale de l'endothélium (avec extension centrifuge vers la tunique moyenne) et plus rarement dans l'adventice. La systématisation est *endothéliale* dans le premier cas, *rétothéliale* dans le second.

Cependant, on peut rencontrer des dépôts amyloïdes qui débordent les parois vasculaires et apparaissent ailleurs, dans d'autres tissus d'origine mésenchymateuse : tissu conjonctif lâche, tissu musculaire (« flaques » d'amyloïde entre les fibres musculaires). Ces dépôts peuvent alors être systématisés, non plus aux endothéliums ou aux rétothéliums, mais à tous les tissus d'origine mésenchymateuse (cas de Reimann, Koucky et Eklund).

Il est enfin d'autres cas, beaucoup plus rares, où les dépôts se font dans les tissus nobles des organes, les parenchymes. Ce sont par exemple le cas de Labbé, Boulín, Bertrand et Justin-Besançon (parenchyme hépatique) et celui de Marchand (cellules nerveuses).

Si l'on veut, en définitive, faire une classification topographique d'ensemble des amyloïdoses, il faudra distinguer d'une part les amyloïdoses parenchymateuses et mésenchymateuses, d'autre part les amyloïdoses systématisées et non systématisées, comme le montre le schéma suivant :

Amyloïdoses parenchymateuses			} non systéma- tisées
Amyloïdoses mésenchy- mateuses	localisées	} mésenchymateuses totales, endothéliales, retothéliales,	
	généralisées		} systématisées

La *réticulose amyloïdique* se range ainsi parmi les amyloïdoses systématisées mésenchymateuses, à côté de ce que l'on pourrait nommer l'« *endothéliose amyloïdique* » (amyloïdose généralisée banale) et la « *mésenchymose amyloïdique* » (cas de Reimann, Koucky et Eklund).

**

Les différentes amyloïdoses peuvent enfin être catégorisées d'après leur cause.

Il est des cas, que l'on pourrait qualifier de typiques ou de classiques, et c'est là la grande majorité, qui sont secondaires à des affections chroniques et cachectisantes, essentiellement les différentes formes de tuberculose, la syphilis, les suppurations prolongées, certains cancers.

Dans d'autres cas, plus rares, atypiques, l'affection causale est une maladie du sang ou du système réticulo-histiocytaire : leucémie, maladie de Hodgkin, maladie de Chauffard-Still (cas récent de Villaret, Justin-Besançon et Rubens-Duval).

Parfois enfin l'amyloïdose peut être qualifiée de primitive. On ne décèle à son origine aucune étiologie précise. Ces cas sont évidemment très rares. A ma connaissance, il n'en existe que 24 : 17 cités par Stoener, 2 rapportés par cet auteur, un de Bannick, Berkmann et Beaver, 3 de Perla et Gross, et enfin celui qui a été étudié au début de ce chapitre.

3. ROLE DES ELEMENTS RETICULO-HISTIOCYTAIRES DANS LA GENÈSE DE L'AMYLOÏDE

La formation de la substance amyloïde est un problème au sujet duquel bien des discussions ont eu lieu, mais qui est loin d'avoir reçu sa solution. Cependant on peut, à l'heure actuelle, tabler sur quelques données, d'ordre histologique, chimique ou expérimental.

Depuis longtemps déjà, certains auteurs ont attiré l'attention sur l'importance des dépôts amyloïdes au voisinage des tissus les plus actifs (Askanazy, Domagk). Oberling n'hésite pas à dire que « la formation de l'amyloïde est en rapport intime avec le caractère fonctionnel des cellules

au contact desquelles elle se produit ». Il est donc naturel de considérer, parmi les éléments mésenchymateux, le mésenchyme actif comme fondamental dans la production de l'amyloïde. Si d'ailleurs on examine des dépôts très jeunes, on peut voir qu'ils débutent toujours là où ce tissu existe (Smetama). Domagk remarque aussi que l'amyloïde apparaît autour des éléments dont le pouvoir phagocytaire est le plus marqué. Parkas a étudié d'une manière plus précise les divers stades d'apparition de l'amyloïde dans la rate, par la coloration spécifique au rouge Congo combinée à une imprégnation des fibres grillagées. L'amyloïde se montre d'abord autour des fibres. Celles-ci disparaissent d'ailleurs peu à peu, ou se morcellent, quand les dépôts augmentent.

Le système réticulo-histiocytaire apparaît donc comme un *facteur local* jouant un grand rôle dans la production de l'amyloïde. Son action peut d'ailleurs être approfondie par des études chimiques ou expérimentales.

**

La nature chimique de la substance amyloïde est loin d'être complètement connue. Les travaux de Kekulé et de Schmidt en montrèrent la nature albuminoïde. Kühne et Rudnew y mirent en évidence du soufre. C'est cette particularité qui devait alimenter les controverses. Oddi l'attribue à de l'acide chondroïtine-sulfurique. Kravkow va même plus loin et pense que l'amyloïde est une albumine ordinaire combinée à l'acide chondroïtine-sulfurique. Cependant Hansen, en isolant l'amyloïde par un procédé plus précis, ne retrouve plus cet acide et infirme nettement les travaux de Kravkow ; il remarque cependant que l'acide en question est plus abondant dans les organes amyloïdosés que dans les organes normaux.

Le problème était cependant posé sur des bases exactes : *quel est au juste le rôle de l'acide chondroïtine-sulfurique ?* Des travaux modernes, à point de départ absolument

différent, en montrèrent toute l'importance (travaux sur l'héparine).

Oberling envisage trois rôles possibles de l'acide chondroïtine-sulfurique dans la formation de l'amyloïde:

1° Rôle déclenchant, par action sur les albumines sanguines.

2° L'ACS (acide chondroïtine-sulfurique) n'est qu'un produit accessoire apparaissant pendant la formation de l'amyloïde.

3° Les productions de l'amyloïde et de l'ACS sont parallèles, mais indépendantes.

Schmiedeberg se rallie à la seconde hypothèse. Pour lui les globulines du plasma se scinderaient en deux composés: l'un précipiterait et formerait l'amyloïde, l'autre instable, l'hyaloïdine, se transformerait rapidement en chondroïtine qui, sous l'influence de l'acidité tissulaire, libérerait de l'ACS. Letterer confirme la théorie de Schmiedeberg en constatant une *hyperglobulinémie* au cours des amyloïdoses expérimentales. Il semblait donc y avoir de sérieuses raisons de penser que l'amyloïde se forme à partir des globulines du sérum.

La question en était restée là, et même était un peu tombée dans l'oubli, jusqu'au moment présent où l'ACS s'est de nouveau imposé à l'attention, à cause de sa présence dans l'héparine et, d'une façon générale, dans tous les corps donnant les réactions métachromatiques (1). Ehrström vient de publier à ce sujet d'intéressantes recherches (1939) qui peuvent se résumer en trois points :

1° Si l'on abandonne, dans un récipient stérile, du sérum d'homme normal auquel on ajoute 1 à 10 % de chondroïtine-sulfate de calcium, pendant un à deux mois, ce sérum une fois desséché au bain-marie *présente toutes les réactions de la substance amyloïde*. Au contraire, du sérum non traité, mais abandonné le même temps, puis desséché, ne donne aucune de ces réactions; il en est de même du sérum traité mais desséché immédiatement.

(1) Voir au Chap. II de la 1^{re} Partie, l'étude des mastocytes.

2° L'adjonction d'ACS (ou d'héparine) à un sérum modifie sa précipitation partielle par le sulfate de sodium ou d'ammonium, *dans le sens d'une augmentation de la fraction globulinique*. Mais Ehrström insiste sur le fait que le taux de globuline n'est pas augmenté, comme l'on peut s'en rendre compte en la dosant par ultra-centrifugation (même résultats que Moll, que Geill, et que Fischer). Seules sont modifiées les *propriétés des protéines sériques*. En définitive, d'après Ehrström, *toutes les hyperglobulinémies connues en clinique ne seraient pas a priori des « vraies hyperglobulinémies », mais simplement des « apparences » provoquées par des modifications des propriétés des protéines sériques*. L'importance de ce fait ne saurait échapper à personne, aussi reproduirai-je le texte même d'Ehrström : « Wenn wir aber in klinischem Gebrauch von « Globulinen » sprechen, bedeutet das nichts anderes, als die Serumproteinfraktion, die durch Halbsättigung mit Ammoniumsulfat oder Sättigung mit Natriumsulfat ausgesalzen wird. Die Experimente von Moll, Geill, Fischer und mir zeigen, dass wir vorläufig mit der Möglichkeit rechnen können, dass in einem gegebenen Fall von durch Aussalzung konstatierte Hyperglobulinämie die Globulinzunahme nicht a priori eine « wirkliche » Globulinzunahme zu sein braucht, sondern auf einer Veränderung der Aussalzungreaktion beruhen kann » (1).

3° L'adjonction d'ACS ou d'héparine à un sérum provoque :

- une formo-gel-réaction positive,
- une augmentation de la vitesse de sédimentation,
- une réaction de Takata-Ara positive,
- une coagulation du sérum à une température relativement basse,
- une augmentation de la viscosité du sérum,

(1) « Quand nous parlons en clinique de « globulines », cela ne signifie rien d'autre que la fraction de sérum-protéine précipitable par le sulfate de sodium à saturation ou le sulfate d'ammonium à demi-saturation. Les expériences de Moll, de Geill, de Fischer et les miennes montrent que quand nous constatons par ce procédé une hyperglobulinémie, cela ne signifie pas une « vraie » augmentation du taux de globuline, mais simplement une modification de la réaction de précipitation ».

tout cela sans qu'il existe une « vraie » hyperglobulinémie, ou une « vraie » hyperfibrinogénémie, mais simplement par modification des propriétés des protéines sériques.

Les constatations d'Ehrström infirment donc la théorie de Schmiedeberg : *l'ACS déclencherait la formation de l'amyloïde en modifiant les propriétés des protéines sériques*. L'hyperglobulinémie ne serait qu'apparente et due, elle aussi, aux changements de ces propriétés.

Ainsi, l'acide chondroïtine-sulfurique apparaît comme jouant un rôle primordial dans la genèse de l'amyloïde. *Mais d'où provient-il ?* Il y a tout lieu de penser, à l'heure actuelle, qu'il se forme, au moins en partie, dans *les granulations des mastocytes*, qui ne sont autres que des histiocytes transformés dans un sens sécrétoire. Ces granulations en effet présentent les réactions chimiques de l'ACS. C'est d'ailleurs en se basant sur ce fait que Holmgren admet la production de l'héparine dans les mastocytes. Il est en outre intéressant de souligner *l'abondance des mastocytes dans notre cas de réticulose amyloïdique*. Tous ces faits convergents forment un faisceau d'arguments capables d'entraîner la conviction (1).

L'expérimentation a fourni, elle aussi, un gros appoint à la connaissance pathogénique de l'amyloïdose. La détermination expérimentale des dépôts amyloïdiques peut se faire de multiples façons. Kuczynski (1923) utilise chez les souris une nourriture à base de caséine. Domagk (1924) se sert d'injections de cultures microbiennes. Letterer (1926) reprenant les travaux de Kuczynski recourt à l'ali-

(1) On peut rapprocher l'action des mastocytes sur les protéines sériques (par l'intermédiaire de l'héparine), d'une action à peu près identique que certains auteurs reconnaissent aux plasmocytes.

Dans un article récent (*La Semaine des Hôpitaux de Paris*, janvier 1942), LEMAIRE et MALLARMÉ soulignent ce rôle dans la production de fortes hyperprotidémies par hyperglobulinémie, associées ou non à la présence de la protéine de Bence-Jones.

mentation par de nombreuses albumines : gélatine, zéïne, nucléïne, caséïne, etc., ou bien à l'injection parentérale de ces substances. Il montre en outre l'action amyloïdogène de produits colloïdaux non protidiques (soufre colloïdal), en injections parentérales. L'animal de choix pour ces expériences est la souris. Le lapin est par contre très peu sensible. Smetama (1927) montre que l'apparition de l'amyloïde par ces procédés est retardée par un blocage réticulo-histiocytaire.

La caséïne a eu depuis un énorme succès. De nombreux auteurs l'utilisèrent pour provoquer des amyloïdoses expérimentales (par exemple en France : Achard et ses élèves, Hadjigeorges). Cependant, d'autres produits ont aussi fait la preuve de leur efficacité, en particulier la silice colloïdale et les silicates utilisés par les auteurs japonais (Murata et Yoshikawa 1927, Yamamoto 1928-1929) par voie orale ou parentérale.

Comment interpréter toutes ces données ? Il est un fait qui ressort nettement, en particulier des expériences de Domagk et de Letterer : la production de l'amyloïde est indépendante de la quantité injectée, et même, dans une certaine mesure, du produit amyloïdogène. Le délai d'apparition est lui-même très variable et peut être réduit à quelques minutes (Domagk).

Aussi incrimine-t-on un choc, choc protéinique ou choc anaphylactique.

D'autres arguments plaident d'ailleurs en faveur de cette théorie. Chez les chevaux utilisés pour la préparation de sérum, et qui subissent ainsi de nombreux chocs microbiens, l'amyloïdose est fréquente. D'autre part, il faut ici se souvenir des constatations de Stoener : cet auteur cite 19 cas d'amyloïdose essentielle marqués à leur début par un état anaphylactoïde (asthme, eczéma, urticaire, etc.). Rappelons de même les crises urticariennes fréquentes de notre malade. Je ne suis pas loin de penser que chaque poussée urticarienne traduisait intérieurement l'édification d'un nouveau dépôt d'amyloïde.

On connaît le rôle important du système réticulo-histio-

cytaire dans les phénomènes de choc et d'anaphylaxie (voir première partie, chapitre III, § 1^{er}). Un blocage entraîne leur atténuation, ce qui coïncide assez avec les constatations de Smetana.

Reste à savoir par quel mécanisme agit ce choc pour produire la substance amyloïde. Au cours du choc les protéines plasmatiques sont bouleversées : le taux de la globulinémie augmente considérablement et peut atteindre 90 % (il faut évidemment tenir compte dans l'interprétation de ce fait des réserves énoncées par Ehrström). Letterer ayant retrouvé, au cours de ses expériences, cette hyperglobulinémie, y voit la cause immédiate de la « floculation » protéique et de l'amyloïdose.

Il est cependant d'autres phénomènes qui apparaissent au cours du choc et qui n'ont pas une importance moindre. La plupart des signes du choc sont provoqués par une *augmentation de l'équivalent histaminique du sang* (histamine + substances histaminiques) (Parrot). Cependant l'histamine n'a aucune action sur l'allongement du temps de coagulation observée au cours du choc (Dale et Landlaw). Ce fait n'a pu être expliqué que récemment par Waters, Markowitz et Jaques qui constatent une *libération d'héparine* simultanée à la libération d'histamine.

Nous en revenons ainsi au même point : au cours du choc qui explique l'amyloïdose, apparaît une libération d'héparine, donc des acides chondroïtine- ou mucoïtine-sulfuriques. Ce fait explique d'ailleurs, si l'on s'en rapporte aux expériences d'Ehrström, l'hyperglobulinémie « apparente », qui se montre au cours du choc ou de l'amyloïdose. *Le choc se réduirait donc, en fin de compte, à deux composantes : une libération histaminique et une libération héparinique. Selon la prépondérance de l'une de ces deux actions, l'on aura affaire à un choc typique (prépondérance histaminique) ou à une amyloïdogénèse (prépondérance héparinique).*

L'histamine provoque les caractères « dramatiques » du choc, alors que l'héparine limite son action à des bouleversements protéiques humoraux.



Si l'on admet les hypothèses précédentes, le rôle du mésenchyme actif dans la genèse de l'amyloïde pourrait être schématisé de la manière suivante :

Un état colloïdoclasique spontané ou provoqué soit expérimentalement, soit par les déchets protéiques issus des foyers de suppuration, agit sur le système réticulo-histiocytaire. Celui-ci a une double réponse, histaminique et héparinique. Si la première est très marquée, des signes de choc apparaissent. Si elle est légère, seuls se montrent de petits phénomènes anaphylactiques (urticaire comme chez notre malade). Enfin cette « réponse » réticulo-histiocytaire passe inaperçue si la décharge histaminique est très faible.

Néanmoins, la libération d'héparine (ou d'ACS) modifie les propriétés des protéines sériques. Celles-ci sont « pré-disposées » à flocculer sous forme d'amyloïde. La substance amyloïde n'apparaît cependant que très tardivement dans les expériences d'Ehrström. Il faut donc admettre que le système réticulo-histiocytaire possède une autre action, que l'on pourrait qualifier de « *catalytique* », grâce à laquelle l'apparition de l'amyloïde est activée au contact des éléments de ce système.

En définitive, le mésenchyme actif aurait une double action : *générale*, préparante si l'on peut dire, par l'intermédiaire de l'ACS ou de l'héparine, et *locale*, catalytique, par un mécanisme encore inconnu.

BIBLIOGRAPHIE

- 784. ACHARD, BARIÉTY, CODOUNIS et HADJIGEORGES. — Amylose expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, **108**, 702, 1931 et **109**, 12, 1932.
- 785. ARNDT. — RE und Amyloid. *Verhandl. d. dtische pathol. Gesellschaft.* Munich, 1931.
- 786. ASKANAZY. — Ueber Amyloid in der Mamma und die Abhängigkeit der Amyloidablagerung von der Organfunktion. *Zieglers Beitr.*, **71**, 583, 1923.

787. BANNICK (E.G.), BERKMANN (J.M.) et BEAVER (D.C.). — Diffuse amyloïdosis : 3 unusual cases : clinical and pathologic study. *Arch. of int. med.*, **51**, 978, 990, 1933.
788. BOUDET (G.), BALMÈS (J.) et CAZAL (P.). — Amyloïdose primitive et généralisée chez une enfant de 7 ans. *Bull. Soc. Pédiatrie*. 150, 1941.
789. DALE et LANDLAW. — *J. of Physiol.*, **43**, 182, 1911.
790. DOMAGK (G.). — Untersuchungen über die Bedeutung des RES für die Vernichtung von Infektionserregern und für die Entstehung des Amyloids. *Virchows Arch.*, **253**, 594-638, 1924.
791. EHRSTRÖM. — Chondroitinschwefelsäuren, Heparin, Albuminurie, Amyloid und Serumproteine. *Acta med. scand.*, **101**, 551, 1939.
792. HADJIGEORGES (E.). — Le problème de l'amylose. *Thèse Paris*, 1933.
793. HANSEN. — Ein Beitrag zur Chemie der amyloiden Entartung. *Bioch. Zeitschr.*, **13**, 1908.
HOLMGREN (H.). — Voir 75.
794. KRAVKOW. — Beiträge zur Chemie der Amyloidenartung. *Arch. f. exp. Path. u. pharmak.*, **40**, 1897.
795. KUCZYNSKI. — Vergleichende Untersuchungen zur Pathologie der Abwehrleistung. *Virchows Arch.*, **234**, 300, 1921.
796. — Neue Beiträge zur Lehre von Amyloid. *Klin. Woch.*, 1923.
797. KÜHNE et RUDNEW. — Cités par DOMAGK (790) sans référence.
798. LABBÉ, BOULIN, BERTRAND, JUSTIN-BESANÇON. — Etude sur l'amylose hépatique. *Ann. Méd.*, **37**, 40, 1935.
799. LETTERER — Studien über Art und Entstehung des Amyloids. *Zieglers Beitr.*, **75**, 486, 1926.
800. MARCHAND (L.). — Dégénérescence amyloïde de la cellule nerveuse. Les corpuscules sphérulaires amyloïdes. *Ann. Anat. Path.*, **12**, 1, 1935.
801. MURATA et YOSHIKAWA. — Experimentelle Erzeugung von Amyloïdose durch orale und parenterale Verabreichung der Kieselsäure und einer ihrer Verbindungen. *Virchows Arch.*, **264**, 587, 1927.
802. OBERLING (Ch.). — Le problème de l'amylose. *Ann. Anat. Path.*, **4**, 733, 1927.
803. ODDI. — Ueber das Verhalten der Chondroitinschwefelsäure in der Amyloidbilder. *Arch. exp. Path. u. Pharma.*, **33**, 1894.
804. OKAMURA (K.) et TAKASU (S.). — Un cas d'amyloïdose généralisée. *Osaka Ij. Sc.*, **8**, 1286, 1937.
805. PARKAS. — Veränderung der Gitterfaserstruktur der Milz bei Amyloïdose. *Frankf. Z. path.*, **48**, 1935.
806. PARROT. — Les manifestations de l'anaphylaxie et les substances histaminiques. Paris. Baillière, 1938.

807. PERLA D.) et GROSS (H.). — Atypical amyloid disease. *Amer. J. Path.*, **11**, 93-112, 1935.
808. REIMANN, KOUCKY et EKLUND. — Primary amyloidose limited to tissues of mesodermal origin. *Amer. J. Path.*, **11**, 1935.
- SCHITTENHELM (A.). — Voir 319.
809. SCHMIDT. — Referat über Amyloid. *Verh. der dtsh. path. Gesellsch.* 7. Tagung 2-19, 1904.
810. SCHMIEDEBERG. — Ueber Stickstoffhaltige Kohlenhydratverbindungen der Eiweissstoffe. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, **87**, 1920.
811. STOENER (E.). — Considérations sur l'amyloïdose essentielle. *Dtsch. Arch. f. Kl. Med.*, **176**, 1934.
812. VIDAL. — La maladie amyloïde. *Gaz. d. Hôp.*, 1753 et 1785, 1936.
813. VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et RUBENS-DUVAL. — Rhumatismes chroniques et amylose. *Presse Méd.*, 987, 1941.
814. YAMAMOTO (R.). — Production expérimentale d'amyloïdose par injection de silicate de sodium. *Osaka Igk. Z.*, **27**, 1871, 1928 et **28**, 1703, 1929.

CHAPITRE XII

LES RETICULOMES

1. *Réticulomes bénins:*
2. *Réticulomes malins.*
3. *Les prétendues formes de transition entre réticuloses et réticulomes (le problème des réticulomatoses).*

Nous abordons ici un chapitre très spécial, mal connu, groupant des cas parfois assez disparates, celui des *tumeurs* du système réticulo-histiocytaire. Tout comme les autres tissus, ce système peut être le siège d'hyperplasies à caractère tumoral, de néoplasies. Ce processus se distingue de l'hyperplasie simple en ce que son point de départ est unique et localisé.

Ici comme ailleurs, le même problème se pose, celui de la nature exacte de ces néoplasies, et l'on peut d'emblée en distinguer deux groupes radicalement différents, celui des *tumeurs bénignes* et celui des *tumeurs malignes*. Ce n'est que pour rester dans les cadres classiques qu'ils seront ici réunis sous la dénomination générale d'« omes » réticulo-histiocytaires, de réticulomes.

Un point très mal élucidé est celui de l'existence des « omatoses » (réticulomatose ou réticulosarcomatose). La distinction entre les réticulosarcomatoses et les réticuloses hyperplasiques telles que la réticulose histiomonocytaire, est très subtile. Du point de vue pratique d'ailleurs, la plupart des observations étiquetées « réticulosarcomatoses » ou « réticulomatoses » peut être rangée parmi les réticuloses (réticuloses histiomonocytaires ou angioréticuloses).

Nous verrons cependant qu'il existe des formes difficiles à classer, représentant peut-être des termes de passage entre ces deux groupes.

**

La notion de tumeur réticulo-histiocytaire ne s'est imposée qu'à la longue. Les exemples en étaient tout d'abord considérés comme des ostéomes, des splénomes, des lymphomes ou des lymphadénomes, des sarcomes indifférenciés, etc... Ce n'est qu'après de timides tentatives faites à propos de chaque cas particulier que les synthèses générales ont pu se faire jour.

Les tumeurs du tissu réticulaire ont été les premières à être individualisées, grâce aux belles synthèses d'Oberling (1928) et de Roulet (1930-1932).

En 1921, Ewing avait isolé, dans le groupe des sarcomes osseux, une tumeur assez particulière, différente du sarcome ostéogénique, caractérisée par ses cellules rondes, et qu'il nomma « myélome endothélial », Connor publia en 1926 un important travail sur ces sarcomes, mais sans en établir la nature exacte. Ce n'est que deux ans après, qu'Oberling les nomma « réticulo-sarcomes » et les rapprocha des autres tumeurs des tissus hémopoïétiques dans la classification suivante :

1° Réticulo-sarcomes indifférenciés, d'aspect syncytial, avec peu de fibrilles réticulaires;

2° Réticulo-sarcomes différenciés, où cellules et fibrilles sont bien individualisées ;

3° Réticulo-sarcomes évolués dans une des trois directions : endothéliale, lymphoïde ou myéloïde.

Dans son travail, Oberling s'attachait surtout à l'étude des réticulo-sarcomes osseux, à point de départ médullaire.

Les travaux de Roulet (1930-1932) sont venus compléter ces recherches par l'étude des sarcomes réticulo-histiocytaires localisés aux ganglions et au tissu lymphoïde. Adoptant l'heureuse dénomination de « rétothélium » à la place de celle de « réticulo-endothélium » dont il entrevoyait

les défauts, cet auteur nomma de telles tumeurs des « *rétiothelsarcomes* ».

Pendant ce temps, la notion de « système réticulo-endothélial » faisant des progrès dans les esprits, ainsi que celle d'histiocytes, d'autres auteurs sont venus à considérer les tumeurs, non plus réticulaires, mais histiocytaires. L'Ecole dermatologique de Strasbourg, avec Woringer (1931-1932) et Pautrier et Woringer (1933), individualisa les tumeurs bénignes correspondantes sous le nom d'« *histiocyto-mes* ». Ce terme fait d'ailleurs double emploi (d'un point de vue strictement histologique) avec celui de « *périthéliome* » des anatomo-pathologistes.

Enfin, ce ne fut que plus tardivement qu'apparut la notion d'*histiocyto-sarcomes*, nommés aussi par les chirurgiens « sarcomes des coulées conjonctives » (voir le rapport de Moulouguet et Pollosson 1938).

Nous allons reprendre l'étude de ces divers groupes en les catégorisant ainsi : réticulomes bénins, réticulomes malins, formes de transition entre réticulomes et réticuloses.

1. RETICULOMES BENINS

La plus simple de ces tumeurs est incontestablement l'*histiocyto-me*. Individualisé d'abord par Woringer (1931), il fut ensuite l'objet des articles de Woringer et Kviatkowski (1932) et de Pautrier et Woringer (1933). Depuis, les exemples s'en sont multipliés, comme en témoignent les divers volumes du *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie* de ces dernières années. Il s'agit en général de tumeurs cutanées, à croissance très lente, de petites dimensions, toujours bien limitées et bénignes, ne récidivant pas après ablation. Elles sont uniques, rarement il en existe deux ou trois. Histologiquement, elles sont constituées par des histiocytes, reconnaissables surtout à la présence de substances athrocytées dans leur cytoplasme.

Ces tumeurs ne sont pas, comme l'on pourrait le croire, localisées seulement à la peau. On en trouve parfois dans les organes profonds; on les dénomme alors plutôt *périthéliomes* pour mieux spécifier leurs origines. Pintus (1937) a observé une de ces tumeurs localisée au cerveau et entraînant évidemment un syndrome d'hypertension intra-cranienne.

Il est fréquent que les histiocytes se chargent de produits métaboliques athrocytés, en particulier d'esters du cholestérol. Ce sont alors des *histiocytones xanthélasmissés* ou des *xanthomes* selon l'importance de la surcharge. Il est d'ailleurs à signaler que les xanthomes ont été décrits bien avant les histiocytones simples (thèse de Lévy-Coblentz, 1926; le premier cas de Woringer répondait aussi au type d'histiocyte xanthélasmissé).

A côté des histiocytones cutanés, on pourrait ranger certains angiomes où la néoplasie porte à la fois sur les vaisseaux et le tissu réticulo-histiocytaire. Ce seraient alors des *angio-réticulomes* (homologues des angio-réticulites et des angio-réticuloses). Berger et Vallée ont rapporté un cas d'« angio-réticulo-xanthome » de la rétine, où la surcharge xanthomateuse s'associait à la prolifération angiomateuse.

Il existe enfin des tumeurs bénignes d'origine non plus histiocytaire, mais réticulaire. Un des meilleurs exemples en est le réticulome (réticulo-endothéliome) splénique observé par Guibert (1930, 1^{re} observation), caractérisé par une splénomégalie isolée, et guéri complètement par splénectomie.

★★

Nous avons déjà vu, soit à propos des réticulites, soit à propos des réticuloses, la facilité avec laquelle les éléments réticulo-histiocytaires se transforment en cellules géantes, multinucléées. Cette potentialité « gigantogène » se retrouve aussi dans les réticulomes. Les cellules géantes ainsi formées, bien qu'elles soient à peu près identiques aux autres types, sont désignées par un terme différent, celui

de « myéloplaxes » et caractérisent le groupe assez confus des *tumeurs à myéloplaxes*.

Parmi celles-ci, certaines sont bénignes, ce sont les tumeurs à myéloplaxes proprement dites. Les autres sont nommées plus spécialement sarcomes à myéloplaxes (ou sarcomes polymorphes, ou sarcomes dictyocytaires). Le terme de myéloplaxe ne s'appliquant pas à un élément bien défini, je désignerai ici ces tumeurs par celui de *réticulomes* ou *histiocytomes giganto-cellulaires*, bénins ou malins selon le cas.

Comme toutes les modifications réticulo-histiocytaires, les réticulomes giganto-cellulaires bénins, qui nous intéressent ici, peuvent siéger n'importe où, mais leurs lieux de prédilection sont les os (épiphyse supérieure du tibia), les parties molles des gencives, enfin les tendons (cas de Lecène et Moulonguet). Une confusion supplémentaire s'est créée pour les réticulomes giganto-cellulaires des gencives: on les désigne souvent par le terme d'*épulis* qui s'applique à toutes sortes de tumeurs gingivales (fibromes, histiocytomes simples ou giganto-cellulaires, sarcomes même), ainsi que l'a montré dans sa thèse Mlle Noepfel.

Comme il existe des histiocytomes avec dépôts lipidiques, il existe aussi des tumeurs giganto-cellulaires xanthélasmiées, et ce caractère est une excellente preuve de leur nature réticulo-histiocytaire. De belles représentations en ont été données par Lévy-Coblentz dans sa thèse (fig. 6, 7 et 8).

2. RÉTICULOMES MALINS

Le mieux connu d'entre eux est incontestablement le *sarcome d'Ewing*, décrit d'abord sous le terme d'« endothelial myelome » par Ewing (1921) et par Connor (1928), puis sous celui de réticulo-sarcome par Oberling (1928) et par Oberling et Raileanu (1932). Une bonne mise au point vient d'en être faite récemment par Albot et Weill (1938).

Cette tumeur se développe à partir de la *moelle osseuse*, des rétothéliums myéloïdes. La symptomatologie est donc avant tout osseuse, marquée surtout par des douleurs intenses, irradiées. L'examen radiologique met en évidence un signe fondamental, c'est-à-dire la destruction osseuse centrale accompagnée d'une néoformation périphérique, si bien que les os longs paraissent doublés d'un manchon osseux périostique. C'est là l'image classique « en pelure d'oignon ». L'évolution est en général rapide et les métastases, osseuses elles aussi le plus souvent, sont précoces. Cependant cette tumeur est assez radiosensible, et une thérapeutique radiothérapique bien conduite permet d'en prolonger considérablement l'évolution.

Comme l'a bien montré Oberling, le sarcome d'Ewing peut se présenter sous trois aspects histologiques, qu'il nomme indifférencié, différencié et évolué.

Dans le premier cas, *sarcome indifférencié*, la tumeur est formée par des nappes cytoplasmiques, en masses uniformes, sans limites cellulaires précises. C'est un aspect syncytial très caractéristique. Les imprégnations à l'argent ne mettent en évidence que de rares fibrilles grillagées.

Dans le *sarcome différencié*, je dirais plus volontiers *réticulaire*, les cellules s'écartent les unes des autres, s'individualisent, ne forment plus des nappes homogènes, mais un réseau anastomotique sous-tendu par des fibrilles réticulaires bien développées.

Dans le sarcome à évolution endothéliale d'Oberling, je dirais plutôt *sarcome endothélioïde*, apparaissent des cavités de formes variables, tapissées par des éléments réticulaires ayant pris l'aspect endothélioïde (en tous points analogues aux rétothéliums endothélioïdes).

Enfin, Oberling ajoute à sa classification des formes mixtes : réticulo-myélo-sarcome et réticulo-lympho-sarcome.

**

A côté des réticulomes de la moelle osseuse, il en existe d'autres, non moins intéressants, localisés aux *formations*

lymphoïdes, aux ganglions en particulier. Décrits d'abord par Goormaghtigh (1925) et par Poujol (1927), ils firent l'objet des beaux travaux de Roulet (1930-1932) qui les nomma « *rétiothelsarcomes* », et d'une mise au point récente de Döring (1938).

Comme tous les autres cancers des ganglions, ces tumeurs se manifestent par des adénopathies localisées, à croissance rapide, et donnant précocement des métastases.

Les rétiothelsarcomes de Roulet peuvent se classer en trois types histologiques : type indifférencié (« *Urtypus* » de Roulet) formé d'un syncytium sans fibrilles; type différencié, réticulaire, avec fibrilles; enfin type mixte avec début d'hématopoïèse, se rapprochant plus ou moins de la lymphogranulomatose.

En dehors des ganglions, les formations lymphoïdes du *tube digestif* peuvent être lésées, principalement celles du pharynx. Roulet signale cette localisation pour ses rétiothelsarcomes. Ardoin (1935) étudiant les tumeurs malignes des amygdales, mentionne les réticulo-sarcomes; il en trouve 8 pour un total de 114 cancers. Ces tumeurs amygdaliennes sont toujours accompagnées d'une adénopathie satellite.

Dans le même ordre d'idées, il faut signaler que Vigi (1930) a assimilé le lympho-épithéliome du pharynx décrit par Schmincke à une néoplasie réticulo-histiocytaire.

Des localisations gastro-intestinales ont été mentionnées (Loi, 1935, cas n^{os} 20 et 21 de Döring); elles se présentent sous la forme de tumeurs ulcérées, parfois d'ulcères simples.

Enfin, on connaît quelques cas de réticulo-sarcome de la *rate* (Sabrazès et Duperrié 1929, Stevenin, Bergeret, Alböt et Lelourdy 1935); la tumeur se développe en nodules centrés par des artérioles, donc probablement à partir de la pulpe blanche.

Il est à remarquer que certains de ces réticulomes malins des tissus lymphoïdes prennent le type xanthélasmié (au moins en partie : cas de Poujol) ou le type giganto-cellulaire (Poujol; Roulet, cas n^{os} 1 et 2).

**

Nous en arrivons maintenant aux tumeurs d'origine histiocytaire ou adventicielle, aux réticulomes paralymphoïdes malins. Elles répondent à la dénomination générale d'*histiocyto-sarcomes*.

Cette variété est très rare. Les quelques cas qui en ont été décrits se rapportent surtout aux *formes giganto-cellulaires* désignées par les termes divers de sarcome polymorphe, sarcome dictyocytaire, sarcome à myéloplaxes ou à histioplaxes, mégacaryocytome malin, sarcome à mégacaryocytes. En réalité, comme l'ont fait remarquer Montpellier, Laffargue et Nicolaï, toutes ces dénominations désignent la même tumeur, qu'ils nomment « histiocyto-sarcome giganto-cellulaire ».

La localisation est surtout cutanée (peau de la face et des seins). Je mentionnerai les exemples publiés par Argaud et ses élèves (2 à la face, un au sein), par Brites (au sein), par Gougerot et Dreyfus, par Montpellier, Laffargue et Nicolaï (au sein), par Dupont (2 à la peau, un dans les tendons de l'avant-bras, un dans l'aponévrose de la cuisse).

Dans d'autres cas il n'existe pas de cellules géantes. C'est par exemple le groupe des « sarcomes à cellules mésenchymateuses primitives » décrits par Moulouguet et Pollosson à propos des sarcomes des coulées conjonctives des membres. Il en est de même dans une observation récente de Guibert, concernant un histiocytosarcome du sein développé à partir des histiocytes spéciaux que l'on trouve autour des glandes mammaires(1).

Certaines de ces tumeurs peuvent prendre des structures particulières. Tout comme les autres histiocytomes, elles peuvent se xanthélasmer; ce sont alors des *xanthosarcomes* (cas de Lévy-Coblentz). D'autre part, les histiocytes prennent parfois une structure réticulaire ou même endothélioïde, comme dans le cas du « *réticulo-sarcome endothéliomateux* » du sein décrit par Fragala.

(1) Communication orale. Article à paraître bientôt dans le *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*.

3. LES PRETENDUES FORMES DE TRANSITION ENTRE RETICULOSES ET RETICULOMES (LE PROBLEME DES RETICULOMATOSES)

Les auteurs ont toujours été frappés par la ressemblance qui existe entre certaines hyperplasies systématisées et certaines tumeurs rapidement métastatiques, par exemple entre les leucémies et les cancers des tissus hématopoïétiques (myélomes et lymphosarcomes). On a décrit de plus des formes de cancer systématisé, à point de départ, non plus localisé, mais généralisé, ce sont des « omatoses ». A côté des leucémies et des sarcomes hématopoïétiques se placent donc des sarcomatoses hématopoïétiques (myélomatose, lymphosarcomatose, leucosarcomatose). Ces cas sont considérés par la plupart des auteurs comme réalisant la transition entre les hyperplasies systématisées et les cancers. Dans une publication récente, Amano a de nouveau repris cette hypothèse.

Une « omatose » serait donc constituée en définitive par une prolifération néoplasique se manifestant en des points multiples mais homologues, en même temps, de telle façon que les éléments proliférés sont tous du même type. A la notion de tumeur métastatique, à point de départ unique, caractéristique des « omes », se substitue ici celle de néoplasme systématisé, caractéristique des « omatoses ».

Sans vouloir discuter en général cette notion, qui enlève à la prolifération cancéreuse son caractère principal, à savoir son point de départ unique, je me bornerai à voir son intérêt pour le système réticulo-histiocytaire, et à faire la critique des cas qui ont été étiquetés *réticulomatoses* ou *réticulo-sarcomatoses*.

Si l'on passe en revue les observations publiées comme réticulomatoses ou réticulo-sarcomatoses, il est facile d'en classer la plupart soit parmi les réticuloses, soit parmi les réticulomes simples.

Ce sont surtout les *réticuloses histiomonocytaires* qui ont été le plus souvent confondues avec les réticulomatoses, mais on peut les distinguer nettement par l'allure clinique très particulière et par un caractère histologique fondamental : la conservation des capsules ganglionnaires ou spléniques, qui, en cas de cancer, seraient infiltrées ou détruites.

C'est ainsi que l'on peut ranger à coup sûr parmi les réticuloses histiomonocytaires les cas suivants (1) :

Benecke (1932) : réticulo-sarcomatose (réticulo-endothéliose du type sarcomateux).

Schabad et Wolkoff (1932) : réticulose du type blastomateux.

Alchowsky et Funstein (1936) : réticulo-endothéliose du type blastomateux.

Hagio (1939), cas n° 24 : réticulo-sarcomatose.

Sarrouy, Lafforgue et Amoros (1939) : sarcomatose splénique et ganglionnaire.

Emile-Weill, Fourest et Perlès (1939) : réticulo-sarcomatose.

Fiessinger, Albeaux-Fernet et Laur (1939) : lympho-réticulo-sarcome (mais qui est en réalité une sarcomatose).

Varadi (1939) : réticulo-lympho-leucosarcomatose.

Sézary (1941) : réticulomatose (2 cas).

D'autres auteurs paraissent avoir commis la confusion inverse et ont qualifié d'« omatoses » des cas de réticulose histiomonocytaire, en toute connaissance de cause. Pour eux cette dernière serait un cancer systématisé réticulo-histiocytaire, bien que différent de la réticulo-sarcomatose. C'est ainsi qu'Ogata a créé le terme de « réticulomatose » pour désigner les réticuloses histiomonocytaires, suivi par la majorité des auteurs japonais (Yoshida, Amano). De même à propos d'un cas récent, Koch parle de réticulo-endothéliomatose. Nous ne croyons pas devoir nous engager

(1) Les références bibliographiques en sont indiquées à propos de la réticulose histiomonocytaire.

dans cette voie : les réticuloses histiomonocytaires n'ont pas la valeur d'un processus néoplasique, les capsules ganglionnaires ou spléniques s'y montrent toujours intactes.

Mais la réticulose histiomonocytaire n'est pas la seule affection capable de donner le change avec la réticulo-sarcomatose. Le cas de Jausion, Cailliau, Giard et Calop (1941), étiqueté sarcomatose éruptive peut se ranger dans le groupe des *angio-réticuloses*, à côté de la maladie de Kaposi, comme l'a fait remarquer Civatte.

De même on sait aujourd'hui que les xanthomatoses ne doivent plus être considérées comme des cancers systématisés, ou même comme des tumeurs bénignes systématisées, mais simplement comme des *réticuloses lipoidiques* particulières.

Par contre, il est des observations de réticulomatose ou de réticulo-sarcomatose où les signes de malignité existent, où la capsule ganglionnaire est rapidement envahie. Ce sont donc incontestablement des cancers authentiques, mais on peut les concevoir comme des *réticulo-sarcomes simples rapidement métastatiques*. Les exemples sont d'ailleurs très rares. Le plus démonstratif figure dans l'observation n° 5 de Roulet (1932).

Enfin, d'autres cas sont rétrospectivement difficiles à classer. S'agit-il de réticuloses, de réticulomes, ou de réticulomatoses ? Il est malaisé de porter un diagnostic ferme. Ainsi en est-il par exemple de l'observation n° 11 de Mlle Noepfel étiquetée « épuisé à type de sarcome histiocytaire polymorphe » : l'aspect histologique (fig. 17 de sa thèse) ressemble à s'y méprendre à celui d'une réticulose histiomonocytaire. De même l'observation de Sézary, Bolgert et Horeau (1941) à propos de laquelle les auteurs soulèvent le problème des rapports entre réticulo-sarcomatose et réticuloses aiguës présente un aspect clinique de réticulose histiomonocytaire.

Que conclure de cette discussion rapide, si ce n'est que, les connaissances sur les réticuloses étant devenues plus précises, le groupe des réticulomatoses doit être considéré

comme un groupe d'attente ? Actuellement il n'a plus de raisons d'être conservé puisque tous les cas qu'il comprendrait peuvent être classés ailleurs. D'ailleurs, théoriquement, l'existence des « omatoses » en général ne s'impose pas, et les autres types tels que lymphosarcomatose, myéломatose et leucosarcomatose seraient peut-être aussi à réviser.

**

Certains auteurs ont cependant voulu voir des faits « de transition », non plus dans les réticulomatoses, mais dans les *associations entre réticuloses et réticulomes*. Inutile d'insister sur la rareté de tels cas, on la comprendra aisément.

Ces *réticuloses présarcomateuses* sont du type histiocytaire dans les deux cas connus actuellement, celui de Roulet (1932, car n° 7) et celui de Ungar (1933) (1). Ce dernier est particulièrement démonstratif.

Il s'agit d'une femme de 48 ans ayant accusé, au début d'août 1930, des douleurs diffuses et un amaigrissement considérable. Elle est hospitalisée en octobre et présente alors une splénomégalie, sans fièvre. Formule sanguine : G.R. 2.300.000, G.B. 6.400, pourcentage leucocytaire normal. Quinze jours après apparaissent des adénopathies qui seront traitées par radiothérapie. L'anémie s'accroît progressivement (jusqu'à 1.600.000 G.R.) ainsi que la cachexie, et la malade succombe à une pneumonie en mars 1931.

L'examen nécropsique montre l'existence d'un réticulo-sarcome de l'humérus avec fracture spontanée et métastases multiples, ainsi qu'une hyperplasie réticulo-histiocytaire non néoplasique de la rate, du foie, des ganglions et de la moelle osseuse.

Dans ce cas, comme dans celui de Roulet, la coexistence des deux processus est frappante, mais rien ne prouve qu'il existe entre eux des relations étroites. Le cancer se développe sur l'hyperplasie systématisée comme il se déve-

(1) On peut en rapprocher le cas N° 8 de Roulet (1932) où il s'agit, non plus d'une réticulose, mais d'une leucémie lymphoïde sur laquelle se greffe, quatre ans plus tard, un réticulo-sarcome.

lopperait sur une tumeur bénigne ou sur un tissu enflammé chroniquement.

En définitive, on peut conclure de la revue de tous ces travaux qu'il n'existe aucun cas intermédiaire vraiment probant entre les réticuloses et les réticulomes, bien que ces deux affections puissent s'associer. Les limites des cadres nosologiques restent nettes et précises et rien n'autorise, jusqu'à plus ample informé, à intriquer les deux domaines.

BIBLIOGRAPHIE

815. AHLSTRÖM. — Gleichzeitiges Vorkommen eines Retikelzell-sarkoms und einer lymphatischen Leukämie. *Virchows Arch.*, **301**, 49-61, 1938.
816. ALBOT (G.) et WEILL (J.). — Les réticulosarcomes. *Nutrition*, **8**, 37-73, 1938.
AMANO (S.). — Voir 35.
317. ARDOIN (G.). — Tumeurs malignes de l'amygdale. *Ann. O.R.L.*, **725**, 1935.
818. ARGAUD et CHATELIER. — Mégacaryocytome de la joue droite. *Ann. Dermat.*, **9**, 873, 1928.
819. ARGAUD et DUBOUCHET. — Mégacaryocytome du sein. *Bull. Ass. fr. Cancer*, 1924.
820. ARGAUD et MONTPELLIER. — Mégacaryocytome de la face. *Ann. Dermat.*, **391**, 1925.
821. BERGER (L.) et VALLÉE (V.). — L'angio-réticulo-xanthome de la rétine. *Ann. Anat. Path.*, **8**, 313-337, 1931.
822. BRITES. — Sarcome de la moelle, Obs. 3, sarcome fibroblastique à cellules mégacaryocytoïdes. *Folia anat. Cambridge* **9**, 1 et 12, 1934.
823. CONNOR (L.- Ch.). — Endothelial myeloma Ewing. *Arch. of Surgery*, **12**, 789, 1926.
824. DÖRING. — Beiträge zur Kenntnis des Retothelsarkoms. *Zieglers Beitr.* **101**, 348, 1938.
825. DUPONT (A.). — Histiocytomes malins de la peau, des gaines tendineuses et des aponévroses. *Bull. Ass. Fr. Cancer*, **28**, 456-472, 1939.
826. EWING. — *Proc. New-York Path. Society*, **21**, 1921.
827. FITTIPALDI. — Le neoplasie del SRH. *Arch. Ital. Anat. Ist. pat.* **6**, 395-441, 1935.
828. FRAGALA. — Reticulosarcoma endotheliomatoso della mammella. *Pathologica*, **40**, 556, 1938.

829. GOORMAGHTIGH. — Sur la prolifération maligne du tissu RE des ganglions lymphatiques. *C.R. Soc. Biol.* 457, 1925, I.
830. GOUGEROT et DREYFUS. — Histiocytome malin ulcéro-végétant d'origine traumatique, le traumatisme ayant fait dégénérer un « fibrome » ancien. *Bull. Soc. Dermat. Syph.* 1699, 1937.
831. JAUSION, CAILLIAU, GIARD et CALOP. — Sarcomatose éruptive à distribution saphène interne. *Soc. Fr. Dermat. Syph.* 12 juin 1941.
- GUIBERT (H.-L.). — Voir 749.
- HAGIO (K.). — Voir 459.
- KOCH. — Voir 471.
832. KOLODNY (A.). — Bone Sarcoma. Chicago 1927.
833. KOMOCKI. — Ueber ein Geschwulst von eigenartigem Bau (Reticuloma). *Virchows Arch.* 250, 517, 1924.
834. — Noch ein Fall von Retikuloma. *Virchows Arch.* 277, 605, 1930.
835. LECÈNE et MOULONGUET. — Les tumeurs à myéloplaxes des gaines tendineuses. *Ann. Anat. path.* 393, 1924.
836. LÉVY-COBLENTZ (G.). — Xanthélasma, xanthome et xanthosarcome. *Thèse Strasbourg*, 1926.
837. LOI (L.). — Les réticulomes de l'estomac. *Arch. ital. anat. istol. patol.* 6, 357, 1935.
838. MONTPELLIER (J.), LAFFARGUE (P.) et NICOLAI (R.). — Histiocytosarcome giganto-cellulaire de la peau du sein. *Bull. Ass. Fr. cancer*, 27, 784-795, 1938.
839. MOULONGUET (P.) et POLLOSSON (F.). — Sarcomes des muscles et des coulées conjonctives des membres. 47^e Congrès français de chirurgie 1938, 3^e rapport.
840. NOEPPPEL (O.). — Contribution à l'étude des tumeurs hyperplasiques du SRE. Morphologie des épulis. *Thèse Strasbourg* 1938.
841. OBERLING (Ch.). — Les réticulosarcomes et les réticulo-endothéliosarcomes de la moelle osseuse (sarcomes d'Ewing). *Bull. Ass. Fr. Cancer*, 17, 1928.
842. OBERLING (Ch.) et RAILEANU (C.). — Nouvelles recherches sur les réticulosarcomes de la moelle osseuse (sarcomes d'Ewing). *Bull. Ass. Fr. Cancer*, 21, 333-692, 1932.
843. OGATA (T.). — Theoretische Ueberlegung über das Wesen der Leukämie. *Gann.* 31, 541, 1937.
844. OLIVERA. — Ueber die Stellung der Retothelsarkome im System der Lymphdrüsengeschwülste. *Virchows Arch.* 298, 464, 1936.
845. PAUTRIER et WORINGER. — L'histiocytome de la peau. *Bull. Soc. Dermat. Syph.* 1659, 1933.
846. PINTUS. — Peritelioma — o istiocitoma perivascularare — del cervello. *Neurochir.* 3, 71, 1937.

847. POUJOL. — Un cas de tumeur primitive des ganglions lymphatiques d'origine RE. *Bull. Ass. Fr. Cancer*, **16**, 627, 1927.
848. ROULET (F.). — Das primäre Retothelsarkom der Lymphknoten. *Virchows Arch.* **277**, 14-47, 1930.
— Voir 504.
849. SABRAZÈS et DUPERRIÉ. — REsarcome de la rate. *Bull. Ass. anatomistes*, 454-464, 1929.
SÉZARY (A.). — Voir 517.
850. SÉZARY (A.), BOLGERT et HOREAU. — Réticulosarcome avec localisations cutanées. *Soc. Fr. Electroth. et Radio.*
10 avril 1941.
851. STEVENIN (H.), BERGERET (A.), ALBOT (G.) et LELOURDY (J.). — Le réticulosarcome de la rate. *Presse Méd.* 9 mars 1935.
UNGAR. — Voir 536.
852. VIGI (I.). — Tumori « linfo-epiteliale » come una particolare affezione del SRE. *Oto-rino-lar. ital.* **77**, 1930.
853. WORINGER (F.). — Histiocytome xanthélasmié du mollet. *Bull. Soc. dermat. Syph.* 1401, 1931.
854. WORINGER et KVIATKOWSKI (S.). — L'histiocytome de la peau. *Ann. Dermat.* 7^e série, **3**, 998-1010, 1932.
YOSHIDA. — Voir 540.

APPENDICE A LA TROISIÈME PARTIE

Les hyperplasies essentielles du système mastocytaire (mastocytoses et mastocytomes). Le problème de l'urticaire pigmentaire.

Les mastocytes, véritables glandes du système réticulo-histiocytaire, présentent souvent des modifications, surtout quantitatives, au cours des diverses réticulopathies. Nous avons déjà vu dans la deuxième partie (chap. II) qu'il existe une prolifération mastocytaire secondaire dans de nombreuses affections. Cette prolifération se met facilement en évidence, à condition d'utiliser les techniques appropriées (fixateur contenant de l'acétate de plomb, coloration par les bleus d'aniline).

A côté de ces proliférations secondaires, il existe des hyperplasies primitives, essentielles, du système mastocytaire, des « réticulopathies mastocytaires » pourrait-on dire, à caractères très particuliers. Leur place nosologique est très mal définie : selon les auteurs elles se classeraient soit parmi les « oses », soit parmi les « omes » bénins. Ces affections sont les différentes formes de la *maladie de Nettleship*, familière aux dermatologues sous le nom d'« urticaire pigmentaire ».

**

L'urticaire pigmentaire est une affection chronique, bénigne, apparaissant en général chez l'enfant ou l'adolescent, et d'une durée de plusieurs années (jusqu'à 46 ans chez un malade de Touraine). Elle est caractérisée essentielle-

ment par l'apparition de taches ou papules pigmentées, brunâtres, à répartition diffuse, prurigineuses ou non, mais auxquelles, sous l'influence d'une excitation mécanique, se superposent des bouffoles urticariennes. Un des caractères principaux est la limitation de ces bouffoles à la tache pigmentaire. En dehors de ces taches, l'excitation mécanique ne produit rien de semblable.

L'aspect histologique de cette affection est, lui aussi, très caractéristique. La biopsie d'une papule met généralement en évidence un amas de mastocytes, tassés les uns contre les autres, de forme plus ou moins arrondie ou rameuse. Ces éléments ont surtout une disposition péri-vasculaire. Une belle représentation en est donnée par Hudelo et Cailiau (1928).

Quelques auteurs ont tenté une explication histophysiologique du processus urticant. Jadassohn (1933) préleva par biopsie une papule non irritée et une papule irritée. La première montrait simplement une infiltration par des lymphocytes et des mastocytes. Dans la seconde, il existait en plus de très nombreux éosinophiles et neutrophiles. Une observation de Civatte (citée par Dommartin) est aussi très instructive à ce sujet : dans une papule irritée par frottement, les granules métachromatiques des mastocytes étaient tous éparpillés dans les espaces intercellulaires ; il y aurait donc eu libération, excrétion de la substance métachromatique. Ces deux constatations ne s'excluent pas d'ailleurs mutuellement : l'excitation mécanique peut mettre en liberté la substance métachromatique qui, agissant comme agent urticant, déclenche un appel d'éosinophiles.

C'est en partie l'existence de tels phénomènes, ainsi que l'étude du rôle des mastocytes dans le dermatographisme, qui sert de base à l'hypothèse de la nature histaminique de la sécrétion mastocytaire. Nous avons vu que l'héparine était déjà incriminée ; voici à son tour l'histamine, ce qui contribue encore à augmenter l'intérêt des mastocytes.

Quant à la nature de cette curieuse affection, deux hypothèses s'affrontent, reposant chacune sur des constatations irréfutables. Il est probable d'ailleurs que les deux sont exactes et que l'urticaire pigmentaire n'est qu'un syndrome, n'est que la signature d'une hyperplasie mastocytaire, de nature très variable.

La première conception, défendue surtout par Sézary, est celle d'une hyperplasie que l'on pourrait qualifier de « constitutionnelle ». Le gros argument en faveur de cette hypothèse est le caractère stationnaire de la maladie, son absence de malignité, son absence d'extension, la localisation strictement cutanée des lésions. Se basant d'ailleurs sur l'étude de nombreux cas, Sézary décrit une hyperplasie diffuse du système mastocytaire cutané, qu'il nomme mastocytose et qui serait à la base du dermatographisme. A côté de cette hyperplasie diffuse, il place une hyperplasie en tumeurs multiples, les mastocytomes, déterminant l'urticaire pigmentaire. D'après la terminologie que nous avons adoptée dans ce travail, il s'agirait là dans les deux cas de *mastocytomes bénins*, diffus ou localisés. L'urticaire pigmentaire se rapprocherait donc du groupe des tumeurs néviques bénignes. Ayant observé un cas d'urticaire pigmentaire à type angiomateux, Pautrier se range à l'avis de Sézary.

Il est d'autres faits cependant qui plaident en faveur d'une hyperplasie mastocytaire leucémoïde, généralisée à tout l'organisme, donc d'une véritable *réticulose mastocytaire*. Les lésions cutanées de l'urticaire pigmentaire seraient alors comparables aux localisations cutanées des autres réticuloses ou des leucémies. C'est l'opinion défendue par Touraine, par Hudelo et Cailliau, et adoptée par Weissenbach. Touraine a, en effet, observé trois cas d'urticaire pigmentaire s'accompagnant d'une réaction myéloïde sanguine et d'une splénomégalie. L'un d'eux se rapportait à un malade suivi depuis 46 ans (de l'âge de 15 ans à celui de 61) qui a toujours eu une grosse rate, et qui présentait 36 % de monocytes dans le sang. D'autres auteurs ont ob-

servé, outre la splénomégalie, des adénopathies ou une hypertrophie thymique. Un cas particulièrement instructif est celui de Gray et Freudenthal (1938) où les prélèvements biopsiques ont porté sur une papule pigmentaire et un ganglion : il existait dans ce ganglion un très grand nombre de mastocytes. Enfin, l'urticaire pigmentaire s'accompagne parfois de nettes modifications sanguines, comme dans les observations de Medina (subleucémie) et de Gatto (myéløse du type Cooley).

Ainsi se pose le problème de l'urticaire pigmentaire. Il est évidemment loin d'être résolu de même que celui de la biologie mastocytaire. La rareté de cette affection, le fait qu'elle n'est souvent étudiée que sous l'angle dermatologique, contribuent encore à en voiler la nature exacte. Aussi ne peut-on, à l'heure actuelle, lui attribuer une place précise dans la classification des réticulopathies.

BIBLIOGRAPHIE

855. DOMMARTIN (Y). — L'urticaire pigmentaire chez les jumeaux. *Thèse* Paris 1938.
856. GATTO (I.). — Urticaria pigmentosa in bambina con mielosi eritroleucemica cronico a tipo di Cooley. *Pediatrics*, **46**, 429-451, 1938.
857. GOUGEROT, WEILL-SPIRE et ELIASCHEFF. — Urticaire pigmentaire, atypique cliniquement, non pigmentée, typique histologiquement. *Bull. Soc. dermat. Syph.* **1453**, 1939.
858. GRAY et FREUDENTHAL. — Urticaria pigmentosa. *Proceed. Roy. Soc.* **31** (2), 1174, 1938.
859. HUDELO et CAILLIAU. — Le tissu RE dans les états pathologiques. *Ann. Dermat. Syph.* **9**, 145, 1928.
860. JADASSOHN. — Zur Histologie des Urticaria pigmentosa. *Arch. f. Dermat. u. Syph.* **167**, 704, 1933.
861. MEDINA. — Urticaria pigmentosa ampolløsa. *Actas Dermosifil.* **28**, 151, 1935.
862. PAUTRIER (L.M.). — Urticaire pigmentaire relativement intense, ayant débuté vers la quarantaine et à type angiomateux. *Bull. Soc. Dermat. Syph.* **511**, 1939.
863. ROBBA. — Urticaria pigmentosa infantum (contributo clinico-istologico). *Giorn. ital. Dermat. e sifil.* **76**, 411, 1935.
864. SCOLARI. — Urticaria pigmentosa lichenøide. *Giorn. ital. Dermat. e Sifil.* **75**, 1207, 1934.

865. SÉZARY (A.). — Nosologie de l'urticaire pigmentaire. *Bull. méd.* 50, 211, 1936.
866. — A propos de la nosologie de l'urticaire pigmentaire. Les mastocytomes. *Bull. Soc. Dermat. syph.* 357, 1936.
867. SÉZARY, CAROLI et HOROWITZ. — Urticaire pigmentaire sans pigmentation. Dermographisme et mastocytes. *Bull. Soc. Dermat. Syph.* 78, 1936.
868. SÉZARY (A.), LEFÈVRE et CHAUVILLON. — Urticaire pigmentaire, dermographisme et mastocytes. *Bull. Soc. Dermat. Syph.* 1263, 1936.
869. SÉZARY (A.), LÉVY-COBLENTZ et CHAUVILLON. — Dermographisme et mastocytose. *Bull. Soc. Dermat. Syph.* 359, 1936.
870. SPILLMANN, WATRIN, WEILLE et CREHANGE. — Un cas d'urticaire pigmentaire. *Bull. Soc. Dermat. syph.* 251, 1939.
871. TOURAINE. — Urticaire pigmentaire datant de 46 ans. Hyper-splénomégalie persistante. *Bull. Soc. Dermat. Syph.* 52, 1939.
872. TOURAINE et RENAULT. — Urticaire pigmentaire (forme tardive à poussée unique). *Bull. Soc. Dermat. Syph.* 1921, 1934.
873. TOURAINE, SOLENTE, et RENAULT. — Urticaire pigmentaire avec réaction splénique et myélémique. *Bull. Soc. Dermat. Syph.* 1691, 1933.
874. WEISSENBACH (R.-J.) et BASCH (G.). — Urticaire pigmentaire, maladie de Nettle'ship. In *Traité de dermatologie*. Paris, Doin 1933 (2, 20-23).

QUATRIÈME PARTIE

ÉTUDE SYNTHÉTIQUE



CHAPITRE I

SYNTHESE HISTOPHYSIOLOGIQUE.

UNE CONCEPTION DU SYSTEME RETICULO-HISTIOCYTAIRE A L'ETAT NORMAL

1. *Eléments fixes : rétothéliums.*
2. *Eléments libres : histiocytes et monocytes.*
3. *Physiologie générale du système réticulo-histiocytaire.*
4. *Rapports avec les tissus hématopoïétiques.*
5. *Aperçu embryologique.*
6. *Les grands systèmes intégrateurs.*

Dans la première partie de cet ouvrage, nous avons étudié, d'une façon analytique et peut-être fastidieuse, les différents aspects histologiques et physiologiques du système réticulo-histiocytaire. Je voudrais les reprendre ici, dans une nouvelle étude qui ne doit pas faire double emploi avec la précédente. Celle-ci essayait d'être impartiale et sans parti-pris. Au contraire, je voudrais tenter ici d'exposer la *conception d'ensemble* à laquelle j'en suis arrivé après quelques années d'études du système réticulo-histiocytaire et des réticulopathies. Si les chapitres précédents étaient purement objectifs et documentaires, celui-ci voudrait être personnel.

Inutile de dire que, même dans les conceptions les plus personnelles, l'on emprunte toujours à autrui. Je me baserai surtout sur les travaux d'Ogata qui réalisent un excellent point de départ et avec lesquels je me trouve en parfait accord, à quelques divergences de détail près.

Nous étudierons d'abord la systématisation générale des éléments réticulo-histiocytaires (rétothéliums et cellules libres), puis leur physiologie, leurs rapports avec les tissus hémopoïétiques, enfin leur édification embryologique.

1. ELEMENTS FIXES : RETOTHELIUMS

Ogata, dans sa systématisation générale des tissus hémopoïétiques, a ébauché une conception d'ensemble du système réticulo-histiocyttaire. Il critique d'abord le terme de « réticulo-endothélium » dont il montre les défauts, et le remplace par celui de « rétothélium ». Il substitue ainsi au « système réticulo-endothélial » le « système rétothélial ». Il établit ensuite l'unité de tous les rétothéliums malgré les différences morphologiques qui peuvent exister, et décrit les rétothéliums simples et les rétothéliums endothéliaux (anciens réticulo-endothéliums ou endothéliums embryonnaires). Enfin il étudie les rapports des rétothéliums avec les tissus hémopoïétiques et distingue des rétothéliums myéloïdes, paramyéloïdes, lymphoïdes et paralymphoïdes. Je n'insiste pas sur ces conceptions qui ont été suffisamment étudiées dans le chapitre II de la première partie.

Pour rendre plus claires encore ces distinctions je proposerai la terminologie suivante :

rétothéliums réticulaires pour désigner les réticulums,

rétothéliums endothélioïdes pour désigner les réticulo-endothéliums (rétothéliums endothéliaux d'Ogata = endothéliums embryonnaires = endothéliums des sinusoïdes),

rétothéliums lymphatiques pour désigner l'ensemble des rétothéliums lymphoïdes et paralymphoïdes,

rétothéliums sanguins pour désigner l'ensemble des rétothéliums myéloïdes et paramyéloïdes.

C'est cette dernière distinction qui est particulièrement importante : elle est basée sur la propriété fondamentale suivante :

- les rétothéliums sanguins sont baignés par le sang,
- les rétothéliums lymphatiques sont baignés par la lymphe,

ou, en langage plus explicite :

1° Les rétothéliums sanguins (moelle osseuse, sinus spléniques, sinusoides hépatiques) sont en contact direct avec le sang, *sans interposition d'un endothélium vrai*;

2° Les rétothéliums lymphatiques (formations lymphoïdes, adventices) *sont séparés du sang au moins par un endothélium*. Ils ne sont en contact direct qu'avec le liquide qui filtre des vaisseaux, la lymphe.

Cette conception implique un fait très important sur lequel je reviendrai plus loin : *la discontinuité du revêtement endothélial* dans la moelle osseuse, le foie et la rate.

Mais il est d'autres propriétés non moins importantes de ces rétothéliums qui se dégagent de l'étude de leurs rapports avec les tissus hémopoïétiques. Nous avons déjà vu que ces rapports découlent de *propriétés génétiques et trophiques* des rétothéliums :

un rétothélium peut produire des éléments hémopoïétiques (*propriété génétique*),

un rétothélium peut héberger des éléments hémopoïétiques venant d'ailleurs (*propriété trophique*).

Or, chaque rétothélium a sa polarisation hémopoïétique, et nous pourrions dire que :

les rétothéliums sanguins sont myélogènes et myélotrophes,

les rétothéliums lymphatiques sont lymphogènes et lymphotrophes.

Nous aurons à revenir sur ces notions ultérieurement.

**

Ces principes fondamentaux établis, étudions la structure particulière de chaque organe réticulo-histiocytaire :

1° *L'espace adventiciel* (fig. 44, A) incontestablement le plus simple, est constitué par un rétothélium en manchon autour d'un capillaire. Ce rétothélium étant du type lym-

phatique, peut contenir du tissu lymphoïde, mais n'en contient pas à l'état normal. Il est donc paralymphoïde.

2° *La formation lymphoïde close* (B) diffère du précédent par l'hypertrophie du rétothélium dans les mailles duquel prolifèrent des éléments lymphoïdes. Cette formation, toujours centrée sur un vaisseau, réalise le *follicule lymphoïde*.

3° *Le ganglion lymphatique* (C) présente un degré plus élevé de complication. L'hypertrophie du rétothélium ne se limite pas à la partie lymphoïde (qui contient des éléments lymphoïdes), mais porte aussi sur la partie paralymphoïde où apparaissent des lacunes, tapissées par un rétothélium endothélioïde, les sinus lymphatiques. Le contenu de ces sinus est collecté par des vaisseaux lymphatiques.

4° Avec la *moelle osseuse* (D), nous en arrivons aux formations myéloïdes. Elle est formée par un rétothélium entre les mailles duquel se trouvent des éléments myéloïdes, et qui est constamment baigné par le sang. Celui-ci se trouve plus spécialement dans des lacunes tapissées par des rétothéliums endothélioïdes.

5° Les *sinusoïdes hépatiques* (E) sont représentés par une gaine de rétothélium endothélioïde qui s'abouche à plein canal avec la veine centro-lobulaire d'une part, les veinules des espaces de Kiernan de l'autre. Dans sa structure ne figurent pas normalement d'éléments myéloïdes, ces derniers pouvant s'y rencontrer dans certaines circonstances pathologiques : le rétothélium est donc du type paramyéloïde.

6° Enfin, la *rate* (F) est plus complexe, puisqu'elle montre une association de rétothéliums lymphatiques et sanguins : c'est une glande hémolymphatique. Elle comprend à la fois : des artères entourées d'un manchon rétothélial paralymphoïde et lymphoïde (follicules de Malpighi, pulpe blanche) — un rétothélium paramyéloïde (pulpe rouge) se présentant sous la forme réticulaire (cordons de Billroth) ou endothélioïde (sinus spléniques) — enfin des veines qui collectent le sang venant de ces cavités. En somme la rate peut être assimilée à un ganglion à revêtement endothélial discontinu, donc inondé par le sang.

Toutes ces données, représentées en détail dans la fig. 44, sont synthétisées dans la figure suivante (45), qui schématise ainsi tout le système rétothélial.

On peut se rendre compte en définitive que :

— les rétothéliums paralymphoïdes sont les plus abondants et les plus simples,

— les rétothéliums lymphoïdes diffèrent des précédents par une complication : l'apparition d'une hématopoïèse,

— les rétothéliums paramyéloïdes diffèrent des premiers par une autre complication : la discontinuité endothéliale,

— enfin les rétothéliums myéloïdes diffèrent des premiers par les deux complications précédentes : discontinuité endothéliale et apparition d'une hématopoïèse.

**

De telles notions n'ont pas simplement un intérêt théorique, histologique ; elles permettent aussi de se faire une idée plus exacte des diverses localisations des réticulopathies.

En effet, dans une réticulopathie localisée aux rétothéliums sanguins, une *réticulopathie sanguine* pourrait-on dire, les lésions seront au contact du sang et il en résultera un retentissement sanguin important. S'il y a association d'altérations hémopoïétiques, les éléments myéloïdes seront atteints.

Inversement, dans les *réticulopathies lymphatiques* l'atteinte sanguine ne sera que secondaire (elle peut exister puisque la lymphe se déverse dans le sang) et les altérations hémopoïétiques porteront, si elles existent, sur la série lymphoïde.

2. ELEMENTS LIBRES : HISTIOCYTES ET MONOCYTES

Interposés entre les tissus et le sang, les rétothéliums doublent en quelque sorte le système vasculaire. Mais leurs relations avec ce dernier ne se bornent pas à un simple rôle

de doublage : elles se continuent par l'apparition de cellules libres mobiles, pouvant se déplacer jusque dans la profondeur des tissus ou être emportées par le torrent sanguin. Ces éléments se forment simplement par mobilisation des cellules réticulaires.

D'après les schémas exposés précédemment, il est clair que rétothéliums lymphatiques et sanguins vont se comporter différemment :

1° Les cellules libres issues des premiers seront entraînées par le liquide filtrant des vaisseaux, par la lymphe, et iront vers les tissus. Ce n'est que secondairement qu'elles pénétreront dans le sang (emportées par la lymphe qui s'y déverse).

2° Les cellules libres issues des rétothéliums sanguins tomberont directement dans le sang et ne pourront passer dans les tissus que secondairement, par diapédèse.

En définitive, les *rétothéliums lymphatiques produisent des cellules primitivement tissulaires, secondairement sanguines, les rétothéliums sanguins produisent des cellules primitivement sanguines, secondairement tissulaires.*

Il est clair d'autre part que, si ces cellules possèdent les mêmes propriétés fondamentales (phagocytose, athrocytose, fonctions métaboliques), elles diffèrent selon qu'elles se trouvent dans le sang ou les tissus et s'adaptent au milieu environnant. En particulier leur tension superficielle, plus forte dans le sang, est plus faible dans les tissus, ce qui favorise alors l'amœboïdisme et l'apparition de formes clasmatoctiques. Ainsi se différencient les *histiocytes* tissulaires et les *monocytes* sanguins. Le système réticulo-histiocytaire possède donc *deux prolongements*, l'un tissulaire : les histiocytes, l'autre sanguin : les monocytes.

On doit donc admettre pour chacune de ces catégories cellulaires deux origines, l'une principale, directe, et l'autre accessoire et indirecte :

- Histiocytes* . . } — *rétothéliums lymphatiques*,
 } — *rétothéliums sanguins* (monocytes diapédétiques).
- Monocytes* . . } — *rétothéliums sanguins*,
 } — *rétothéliums lymphatiques* (histiocytes passant dans le sang par les voies lymphatiques).

Ainsi peut se résoudre le problème si débattu de l'origine des monocytes. Comme nous l'avons vu dans la première partie, trois théories s'opposent : origine réticulo-histiocytaire (Schilling, Merklen et Wolf, etc.), origine myéloblastique (Naegeli), enfin origine spéciale (Ogata). Dans le premier cas les monocytes se formeraient sur toute l'étendue du système réticulo-histiocytaire, dans le second seulement dans la moelle osseuse, enfin dans le troisième au sein d'un tissu hémopoïétique spécial, paramyéloïde, formé de monoblastes et localisé à la pulpe rouge splénique. Dans ma conception la monocytogénèse serait bien rétothéliale, mais cantonnée seulement à certains territoires : moelle osseuse, rate et foie (*rétothéliums sanguins*), et plus spécialement pulpe rouge splénique, qui, contrairement à la moelle, n'est pas gênée par la présence d'un tissu myéloïde et qui est beaucoup plus abondante que les *rétothéliums hépatiques*.

Cette conception présente, elle aussi, une application pathologique intéressante : les *réticulopathies lymphatiques* auront un retentissement principalement tissulaire, les *réticulopathies sanguines* entraîneront des modifications de la monocytémie. D'une façon plus pratique et plus imagée, l'on peut dire que *le diagnostic sera histologique dans les réticulopathies lymphatiques et hématologique dans les réticulopathies sanguines* (1).

(1) Ainsi le diagnostic de maladie de Besnier-Boeck-Schaumann se fait par biopsie, celui de leucémie à monocytes se fait par la formule sanguine. Mais il est évident que cette loi admet des exceptions à cause de la diapédèse et du passage dans le sang des éléments lymphatiques.

3. PHYSIOLOGIE GENERALE DU SYSTEME RETICULO-HISTIOCYTAIRE

Le chapitre III de la première partie a été consacré à la physiologie du système réticulo-histiocytaire, examinée d'un point de vue analytique. Dans ce paragraphe, au contraire, je voudrais en entreprendre une étude synthétique, en considérant non plus chaque action en particulier, mais les résultantes de toutes ces actions.

On peut distinguer une *action locale* s'exerçant au contact des rétothéliums et une *action à distance* s'exerçant loin d'eux.

★★

Se superposant à la dualité morphologique des rétothéliums, il existe une *dualité physiologique* qui peut être facilement mise en évidence par la simple expérience qui suit:

1° On injecte *dans les veines* d'un animal une petite quantité d'un colorant vital (bleu trypan, carmin lithiné ou autre). Ce colorant se fixe immédiatement sur les monocytes et les rétothéliums des sinus spléniques, des sinusoides hépatiques et de la moelle osseuse, c'est-à-dire sur les rétothéliums sanguins. *Le colorant injecté dans le sang se fixe d'abord sur les rétothéliums qui sont au contact direct du sang.* Si l'on augmente la dose, le colorant traverse les parois vasculaires et se fixe sur les rétothéliums lymphatiques.

2° On injecte le même colorant, en petite quantité, mais cette fois *sous la peau, dans un muscle ou dans une séreuse*. Il se fixe alors sur les histiocytes, les adventices et les rétothéliums des ganglions lymphatiques avoisinants. La diffusion n'est que locale. *Le colorant injecté se fixe d'abord sur les rétothéliums lymphatiques.* Si l'on augmente la dose, le colorant passe dans la circulation et se fixe sur les rétothéliums sanguins.

D'une façon générale, l'on peut dire que les *rétothéliums sanguins agissent sur la composition du sang, les rétothéliums lymphatiques sur celle de la lymphe et des liquides interstitiels.*

Ainsi les propriétés phagocytaires, athrocytaires et métaboliques des rétothéliums sanguins s'exercent sur le sang. Elles ont donc une *action générale*. Au contraire les mêmes propriétés des rétothéliums lymphatiques s'exercent *localement*, dans les tissus. Par exemple les premiers participent à l'immunité générale, les seconds à l'immunité locale.

Mais les rétothéliums lymphatiques ont une importance particulière du fait de leur situation périvasculaire. Ils réalisent une seconde barrière *hémotissulaire* doublant la barrière endothéliale (et dont la barrière hémoméningée n'est qu'une différenciation locale). Enfin, ils jouent un rôle particulièrement important dans la filtration et l'élaboration de la lymphe ; ce rôle est surtout dévolu aux rétothéliums des centres clairs folliculaires (complexes réticulo-vasculaires) ainsi que le met bien en évidence la théorie de Ono.

En définitive, la nutrition générale de l'organisme est soumise à l'action du système réticulo-histiocytaire à deux échelons différents : *les rétothéliums sanguins contrôlent la composition du sang, les rétothéliums lymphatiques tiennent sous leur dépendance les échanges hémotissulaires.*

Mais les rétothéliums présentent en plus une action à *distance* qui n'est pas moins importante. Cette action peut s'exercer grâce à la sécrétion de ferments, de diastases (1) et d'anticorps, encore mal connus mais que l'on trouve dans les extraits d'organes réticulo-histiocytaires et qui expliquent la compensation relative d'une splénectomie par des injections d'extraits spléniques.

Ces sécrétions sont déversées soit dans le sang, soit dans

(1) Voir par exemple l'article récent de Papayanonopoulos et Gulzow sur le S.R.E. et les diastases sanguines (*Klin. Woch.*, 1939, 1940).

les liquides interstitiels selon qu'elles proviennent de rétothéliums sanguins ou lymphatiques, et l'on retrouve là encore la même dualité fondamentale.

Parmi ces actions, deux sont particulièrement importantes et s'exercent sur la coagulation sanguine. Chose curieuse, elles sont antagonistes. Les *plaquettes sanguines*, véritables ferments figurés d'origine rétothéliale sanguine, ont une action coagulante. Au contraire, l'*héparine* sécrétée par les mastocytes (histiocytes spécialisés) donc d'origine rétothéliale lymphatique, possède une action anticoagulante.

Cette dernière substance n'est probablement pas la seule à être sécrétée par les mastocytes qui paraissent posséder aussi une action analogue à celle de l'histamine, et qui prennent de plus en plus rang de « glande » réticulo-histiocytaire tissulaire.

4. RAPPORTS AVEC LES TISSUS HEMOPOIETIQUES

Ici encore nous retrouvons la même dualité : ce sont d'ailleurs ces considérations qui ont permis à Ogata de la mettre en valeur.

Cette dualité est évidente pour certains rétothéliums à l'état normal : ceux de la moelle osseuse contiennent du tissu myéloïde, ceux des ganglions du tissu lymphoïde. Mais l'état pathologique permet de donner une extension beaucoup plus large à ces notions : la propriété qu'ont les rétothéliums hépatiques et spléniques de servir de base à une myélopoïèse extra-médullaire les range à côté des rétothéliums myéloïdes. Et de même l'aptitude des rétothéliums adventiciels à servir de base à une lymphopoïèse extraganglionnaire les range à côté des rétothéliums lymphoïdes. D'où les termes de paramyéloïde et de paralymphoïde créés par Ogata.

Les données embryologiques renforcent encore cette ar-

gumentation. On sait, en effet, que chez le fœtus, le foie et la rate sont le siège d'une myélopoïèse active.

Il existe donc des affinités incontestables entre les rétothéliums sanguins et le tissu myéloïde d'une part, les rétothéliums lymphatiques et le tissu lymphoïde d'autre part.

Quelles sont exactement ces affinités ? Nous avons vu dans la première partie qu'elles étaient à la fois *génétiques*, les rétothéliums pouvant former les cellules-mères des tissus correspondants, et *trophiques*, les rétothéliums créant leur « atmosphère nutritive spécifique ». La myélopoïèse extra-médullaire et la lymphopoïèse extra-ganglionnaire peuvent donc s'expliquer soit par différenciation *sur place* des rétothéliums, soit par de véritables *embolies métastatiques* (métastases homohistotropes d'Ogata). Laquelle de ces deux explications est la bonne ?

Il est probable que les deux modalités sont possibles et que la prédominance de l'une ou de l'autre s'affirmera au gré des circonstances :

— Selon l'âge, les liens génétiques étant surtout marqués chez le fœtus ou l'enfant ;

— Selon le lieu, certains rétothéliums gardant très longtemps leur structure embryonnaire et restant ainsi capables de produire des éléments hémopoïétiques (rétothéliums des centres clairs folliculaires) ;

— Selon l'état pathologique enfin, certaines affections étant marquées par des reviviscences hémopoïétiques.



Un intéressant problème qui doit être envisagé à part est celui des *mégacaryocytes*. Si l'on réfléchit en effet à leur origine, on ne peut manquer d'être frappé par l'antinomie qui existe entre deux faits actuellement bien prouvés :

1° Les mégacaryocytes ne se rencontrent que parmi les éléments du tissu myéloïde, c'est-à-dire à l'état normal et chez l'homme, dans la moelle osseuse. De même, à l'état

pathologique, on peut les trouver en dehors de la moelle, mais toujours associés à une myélopoïèse extra-médullaire (par exemple au cours de la myelose aleucémique mégacaryocytaire). Certains auteurs même, frappés par ce fait, n'hésitent pas à leur attribuer une origine myéloblastique.

2° Cependant les mégacaryocytes ont incontestablement une origine rétothéliale, ainsi que cela peut être bien mis en évidence lors des mégacaryocytoses extra-médullaires. Et ceci n'a rien qui doive nous étonner : nous connaissons les hautes potentialités « gigantogènes » des éléments réticulo-histiocytaires.

Pour concilier ces deux faits il faut donc admettre que les mégacaryocytes se développent à partir des rétothéliums, mais seulement sous l'influence du tissu myéloïde. D'une façon plus imagée, ce serait le « parasitisme myéloïde » qui entraînerait l'apparition de cellules réticulo-histiocytaires monstrueuses, les mégacaryocytes, tout comme le bacille tuberculeux provoque la formation de cellules géantes. La fonction plaquetto-gène apparaît donc encore comme une fonction accessoire, primitivement dévolue à tous les éléments réticulo-histiocytaires, secondairement localisée aux mégacaryocytes. On sait d'ailleurs que de telles modifications par « homoparasitisme » sont possibles : le meilleur exemple en est fourni par les modifications du tractus génital féminin provoquées par l'embryon. D'autre part, il est facile de concevoir que les rétothéliums sont véritablement *parasités* par les tissus hémopoïétiques qu'ils hébergent puisqu'ils leur servent de substrats trophiques.

D'une façon moins imagée mais peut-être plus exacte, ce fait pourrait être interprété comme résultant d'une *induction organisatrice*. Le tissu myéloïde tout comme un centre embryonnaire initiateur ou organisateur, induirait la formation des mégacaryocytes à partir des rétothéliums. Cette induction pourrait se produire soit par des actions chimiques (« hormones » du type embryonnaire telles qu'elles sont conçues par Spemann et par Wintrebert), ou par des actions physiques (radiations mitogénétiques de Gurwitsch),

5. APERÇU EMBRYOLOGIQUE

L'exposé précédent, et les schémas qui l'accompagnent, pourraient imposer à l'esprit du lecteur une notion inexacte, savoir : le caractère fondamental et plus indifférencié des rétothéliums paralymphoïdes. Ce sont, en effet, les rétothéliums les plus simples et les plus répandus dans l'organisme : la figure 45 le montre. Or, cette appréciation se révèle fausse si l'on se réfère au développement embryologique : c'est en effet le tissu myéloïde qui se différencie le premier, le tissu lymphoïde n'apparaissant que bien après. Voilà encore une autre antinomie apparente que résout facilement la conception exposée plus haut.

Dès les premiers stades de l'embryogenèse, avant la gastrulation, on observe certaines cellules libres, qui ne forment pas un feuillet continu, et dont l'ensemble est le mésenchyme, bien différent du mésoderme proprement dit (mésothéliums). Ces cellules mésenchymateuses fondamentales s'anastomosent bientôt en un réseau qui représente un véritable *système réticulo-histiocytaire embryonnaire*.

C'est dans ce système que va apparaître la première hématopoïèse : certaines cellules réticulaires se différencient en *hématies primordiales* (nucléées) et en *leucocytes primordiaux* (grands lymphocytes originels, qui n'ont du lymphocyte que le nom et qui doivent être rapprochés des myéloblastes ou des hémocytoblastes). *Cette première hématopoïèse est évidemment une myélopoïèse puisqu'elle se fait à partir de rétothéliums baignés par le sang.* Parallèlement d'ailleurs à cette évolution certains rétothéliums prennent une structure endothélioïde et forment ainsi des vaisseaux embryonnaires, ou plutôt des ébauches de vaisseaux.

Ainsi, à ce stade, existe un système réticulo-histiocytaire embryonnaire baigné entièrement par le sang, et un tissu myéloïde embryonnaire. Les endothéliums vrais ne sont pas encore différenciés.

Ils n'apparaissent que bien plus tard au cours de l'embryogénèse, et se développent par différenciation des éléments réticulo-histiocytaires qui, à cette période, sont encore totipotents. Ainsi s'édifie un *système vasculaire clos*.

L'apparition des endothéliums entraîne comme corollaire inéluctable la séparation du sang de la majorité des rétothéliums. Ceux-ci, n'étant plus baignés par le sang, acquièrent des potentialités lymphogènes : *le tissu lymphoïde est constitué*.

Cette transformation, avec inversion de la potentialité rétothéliale, se fait dans tout l'organisme sauf en certains endroits très particuliers qui gardent la potentialité myéloïde, et qui seront plus tard la moelle osseuse, les sinus spléniques et les sinusoides hépatiques : *le tissu myéloïde ne persiste que là où les endothéliums n'apparaissent pas*.

La différenciation des endothéliums et l'apparition d'un système vasculaire clos provoquent donc un profond bouleversement de l'organisme, bouleversement à la fois structural et fonctionnel, qui porte aussi bien sur le sang que sur les tissus hémopoïétiques, mais qui est surtout marqué sur les éléments réticulo-histiocytaires : il s'agit d'une véritable *métamorphose rétothéliale*.

6. LES GRANDS SYSTEMES INTEGRATEURS

Depuis Hertwig, la notion d'intégration biologique s'oppose à celle de différenciation. Si ce dernier processus tend à réaliser la diversité dans l'organisme, le premier réalise au contraire l'unité biologique.

Je n'ai pas l'intention de développer ici ces notions auxquelles j'ai consacré ou consacrerai d'autres publications, mais il est cependant essentiel de rappeler quels sont les principaux systèmes intégrateurs.

Tout comme les arbres d'une forêt qui reçoivent les mêmes excitations lumineuses (rayons solaires) et les mêmes apports trophiques (venant du sol), les divers constituants d'un organisme sont sous l'influence des mêmes excitations (nerveuses ou hormonales) et des mêmes apports trophiques (venant du milieu intérieur). Il est donc tout naturel de distinguer des *systèmes tropho-intégrateurs*, réalisant dans l'être vivant une unité nutritive, et des *systèmes stimulo-intégrateurs*, réalisant une même unité « de commande » (système nerveux, glandes endocrines).

Seuls les premiers nous intéressent ici. Ils sont au nombre de deux : le système sanguin, le système lymphatique ou interstitiel.

Le SYSTÈME SANGUIN est formé de trois parties, une portion circulante, liquide, le *sang*, un tissu fournissant au sang ses éléments cellulaires, le *tissu myéloïde*, enfin une portion indifférenciée, à fonctions régulatrices, les *réthéliums sanguins*. Ces derniers ont une importance considérable puisqu'ils tiennent sous leur dépendance la composition du sang, composition chimique (par des diastases, des ferments, des ferments figurés tels que les plaquettes), et composition cellulaire (action inhibitrice sur la myélopoïèse des extraits spléniques). Ces réthéliums émettent dans le sang un « prolongement », les monocytes.

Le système sanguin se trouve chez l'embryon à l'état diffus, mais des parois apparaissent bientôt, les endothéliums, qui se referment peu à peu sur lui et le transforment en système clos.

Le SYSTÈME LYMPHATIQUE OU INTERSTITIEL est composé aussi de trois parties : *liquides interstitiels*, *tissu lymphoïde* et *réthéliums lymphatiques*. Ces derniers tiennent sous leur dépendance la composition de la lymphe et des autres liquides interstitiels (liquide céphalo-rachidien en particulier) et ils émettent vers les tissus un « prolongement », les histiocytes et les mastocytes.

Contrairement au précédent, ce système n'est pas clos ; il est diffus et pénètre dans les plus petites lacunes ou fentes intercellulaires. C'est dans l'humeur correspondante que baignent tous les « tissus nobles » des différents organes. Il correspond au « réseau trophique » de Borrel et au « système lacunaire » d'Achard.

En définitive, chacun des deux systèmes tropho-intégrateurs présente

- une portion liquide, fondamentale, où se font les échanges,

- une portion matricielle, formée des cellules-mères du système (tissu hémopoïétique ou lymphopoïétique),

- une portion régulatrice, les rétothéliums.

Mais ces deux systèmes ont des valorisations différentes : le premier n'est pas en contact étroit avec les tissus, il permet une *généralisation rapide des échanges* ; le second, au contraire, est directement en contact avec les tissus, et, par là même moins mobile et plus stable, il préside aux seuls *échanges localisés*. A ces deux caractères se superposent d'ailleurs l'action généralisée des rétothéliums sanguins et l'action localisée des rétothéliums lymphatiques (voir l'expérience du paragraphe 3).

CHAPITRE II

QUELQUES ASPECTS DU SYSTEME RETICULOHISTIOCYTAIRE EN PHYSIOLOGIE, PATHOLOGIE, ET THERAPEUTIQUE GENERALES.

1. *Rôle en physiologie générale : constitutions, sénilité.*
2. *Rôle en pathologie : mutations tissulaires, lutte antixénique (maladies infectieuses, phénomènes de choc, cancer), hémopathies (ictère hémolytique, inhibition médullaire d'origine splénique).*
3. *Rôle en thérapeutique : action directe sur le SRH (blocage, colloïdothérapie, sérums cytotoxiques); SRH et chimiothérapie (arsénicaux, sulfamides); produits d'origine RH.*

Le but de ce chapitre n'est pas d'étudier un sujet à fond, de l'épuiser, mais simplement de montrer, par un regard d'ensemble, les rôles importants que peut jouer le système réticulo-histiocytaire dans des organismes normaux ou pathologiques, en dehors de ses atteintes propres. En un mot, je voudrais donner ici un aperçu général des phénomènes où le système est en cause. Ces phénomènes sont d'intérêt physiologique, pathologique ou thérapeutique. Afin de ne pas déborder le cadre de ce travail, seuls quelques exemples seront étudiés.

1. ROLE EN PHYSIOLOGIE GENERALE

Nous avons déjà vu (1^{re} Partie, Chapitre III) comment le système réticulo-histiocytaire tient sous sa dépendance certaines réactions de l'organisme, certains métabolismes ;

nous avons vu aussi le rôle fondamental qu'il joue dans les échanges.

Sans revenir sur ces faits qui relèvent de la physiologie spéciale, je voudrais insister sur quelques travaux, dûs principalement à l'école russe, relatifs au rôle que joue le système réticulo-histiocytaire dans l'organisme considéré d'une façon globale. Ces travaux se rapportent surtout aux constitutions et au problème de la sénilité.

A. Bogomoletz, en 1924, essaya de mettre sur pieds une classification des constitutions basée sur le comportement du tissu conjonctif et du mésenchyme en général. Il faut en effet convenir avec lui que « le tissu conjonctif lâche ou dense, le degré de son élasticité, la grossièreté ou la finesse de ses fibres, les variations de la composition chimique de ces dernières, ne peuvent manquer d'agir sur la construction des tendons, des synoviales, des fascias, des aponévroses ». Or ces caractères mésenchymateux sont essentiellement sous la dépendance de la partie la plus indifférenciée, la plus active du mésenchyme, le système réticulo-histiocytaire. C'est ainsi que Bogomoletz décrit quatre types de constitutions, qui peuvent d'ailleurs se raccorder en gros aux autres types des biotypologistes : la *constitution asthénique* où le tissu fin et mince prédomine, la *constitution fibreuse* où le tissu conjonctif est dense et fibreux, la *constitution pasteuse* marquée par une prédominance du tissu lâche, enfin une *constitution lipomateuse* avec tissu adipeux abondant.

**

Un problème des plus intéressants, qui se raccorde par certains aspects à la question précédente, par d'autres à la pathologie, est celui de la *sénilité* ou plutôt des *transformations de l'organisme avec l'âge*. Il a déjà été abordé de maints côtés, en particulier par l'école russe. De nombreuses théories ont été proposées, de nombreux facteurs

ont été mis en cause. Mais, là aussi, le système réticulo-histiocytaire a un rôle à jouer.

Il est un fait indiscutable, c'est que ce système se modifie avec l'âge et que certaines de ses modifications provoquent certains signes extérieurs de la sénilité. Mais les altérations réticulo-histiocytaires sont-elles primordiales ? C'est là une question qui n'a pas encore trouvé sa solution. Toujours est-il que ces modifications existent, et qu'elles font partie, comme cause, comme conséquence ou plus probablement comme chaînon causal intermédiaire, du tableau général de la décadence sénile.

C'est à Metchnikoff, suivi par Métalnikov, que l'on doit les premiers travaux sur ce sujet. Il montra en effet que la sénescence est caractérisée par deux phénomènes principaux : une *sclérose conjonctive et réticulaire*, une *activité particulièrement intense des macrophages* entraînant les processus connus sous le nom d' « atrophie sénile » (canitie, décalcification osseuse). Metchnikoff les interprète comme relevant d'une dégénérescence des parenchymes avec conservation de la vitalité du mésenchyme.

Au contraire, A. Bogomoletz et ses élèves arrivent à la conclusion opposée, à savoir que la sénescence est causée par une déchéance du système réticulo-histiocytaire, déchéance marquée essentiellement par sa transformation fibreuse. Cette dernière est surtout visible dans le derme et produit les rides.

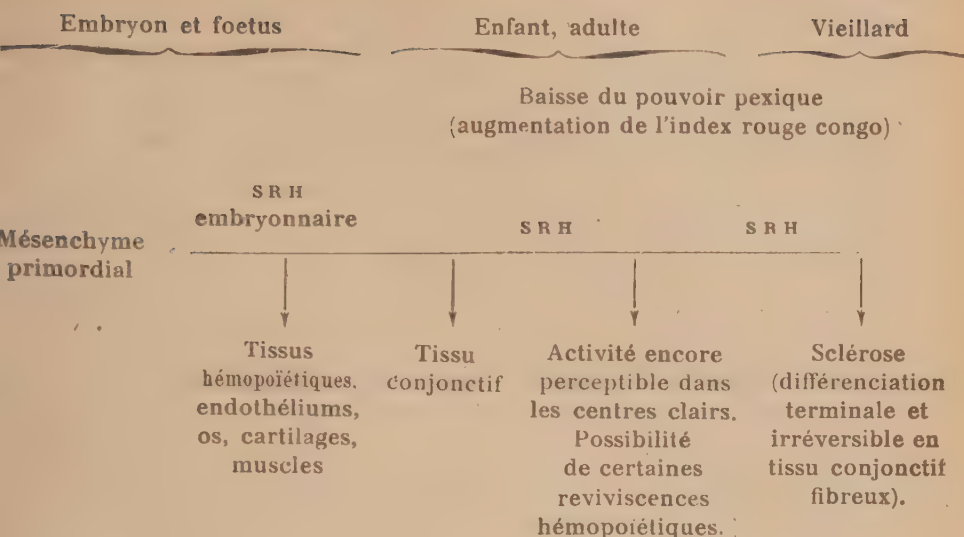
« La vieillesse arrive. L'intelligence est encore dans toute sa vigueur, le suc gastrique est normal, les épreuves fonctionnelles montrent que le travail des reins est normal ; pas de dyspnée ni de vertiges, mais les coins des yeux se rident et les macrophages font argenter déjà les tempes ; la parabole de la vie a passé son sommet. Le tissu conjonctif perd son élasticité et sa souplesse, toutes les fonctions de l'organisme en souffrent... » (Bogomoletz 1938).

D'une façon plus précise, Kavetzky (1938) a étudié au cours des divers âges les épreuves d'exploration réticulo-histiocytaire (test au rouge congo) et il a constaté une baisse nette de l'activité physiologique du système.

Que l'on accepte ou non ces vues, il est incontestable qu'elles se rangent dans un ensemble plus vaste, celui de l'évolution réticulo-histiocytaire dans le temps. En effet si l'on se réfère à l'embryogénèse, il est clair que les premiers éléments mésenchymateux représentent un système réticulo-histiocytaire totipotent, pouvant former par différenciation des éléments très variés (tissus hématopoïétiques, endothéliums). Peu à peu ces potentialités disparaissent, les tissus hématopoïétiques ne se reproduisent qu'à partir d'eux-mêmes, sauf peut-être dans les centres clairs, qui ne sont d'ailleurs que d'assez piètres vestiges de ce tissu multipotent. Chez l'enfant encore, les réactions réticulo-histiocytaires sont vives et fréquentes, le pouvoir péroxidase est élevé. Ce dernier baisse progressivement chez l'adulte et chez le vieillard. Les rétothéliums se sclérosent et provoquent ainsi des troubles dans les échanges tissulaires. Les tissus sont voués à l'abandon et dépecés systématiquement par les histiocytes qui se nourrissent alors comme ils peuvent.

En somme la sénescence est caractérisée par le fait que le système réticulo-histiocytaire, dernier vestige de tissu embryonnaire, perd peu à peu ces propriétés embryonnaires et se différencie en tissu fibreux. Un organisme ne peut vivre que s'il possède une réserve de tissu jeune et indifférencié (méristèmes chez les plantes, système réticulo-histiocytaire chez les animaux). La disparition ou la différenciation de ce tissu entraîne la décrépitude finale.

Le tableau suivant permet de schématiser ces vues un peu floues.



2. ROLE EN PATHOLOGIE

La troisième partie de cet ouvrage, la plus longue, a été consacrée aux réticulopathies dont on a pu remarquer la diversité et la multiplicité. A elles seules, elles rendraient le système réticulo-histiocytaire digne d'intéresser les cliniciens. Mais ce n'est là qu'un aspect très particulier de la question, qu'une infime partie des manifestations pathologiques auxquelles ce système participe. On doit en effet tenir compte de ses réactions dans une foule d'autres affections, non seulement en théorie, mais aussi en pratique, et il faut envisager dès à présent la thérapeutique réticulo-histiocytaire comme un aspect de la thérapeutique du terrain dans ces diverses affections.

Nous étudierons particulièrement ici trois séries d'exemples de cette nature : le rôle du système réticulo-histiocytaire dans les mutations tissulaires, dans la lutte anti-xénique, et dans certaines hémopathies.



Les *mutations tissulaires* se voient surtout dans le domaine des dérivés du mésenchyme. Elles consistent en la transformation d'un tissu en un autre, cette transformation se réalisant essentiellement par un retour du tissu à l'état embryonnaire, suivi d'une évolution nouvelle. Il existe donc un double processus : dédifférenciation et différenciation nouvelle dans un autre sens. Or nous savons que, puisqu'il s'agit de tissus mésenchymateux, le tissu jeune et indifférencié qui apparaît n'est autre qu'un aspect du système réticulo-histiocytaire embryonnaire, du mésenchyme actif indifférencié. *La mutation tissulaire est donc caractérisée par une transformation réticulo-histiocytaire suivie d'une différenciation.*

Cette différenciation nouvelle peut se faire dans toutes les directions. La plus intéressante est la transformation osseuse, la *calcification*. Par exemple, dans le cas des ostéomes musculaires, il existe un retour à l'état embryonnaire du tissu conjonctif et parfois même des fibres musculaires, puis transformation en tissu osseux et apparition de l'ostéome.

A. et O. Bogomoletz se sont principalement intéressés à l'étude des mutations tissulaires dans les fractures. En effet, le foyer de fracture, formé au début d'un magma tissulaire comprenant des débris osseux, musculaires, du sang extravasé, du tissu conjonctif, est rapidement colonisé par des macrophages qui le déblayent. Puis les tissus se dédifférencient et bientôt le foyer ne sera plus formé que de mésenchyme embryonnaire qui se calcifiera peu à peu. Ainsi naîtra le cal. Or les expériences de A. et O. Bogomoletz ont montré que la rapidité de formation du cal est fonction de l'état d'excitation ou d'inhibition du système réticulo-histiocytaire (ils se sont servis pour leurs expériences soit de rouge congo, soit du sérum cytotoxique antiréticulaire sur lequel nous reviendrons plus loin).

D'autres affections mettent en jeu surtout le *pouvoir antixénique* du système réticulo-histiocytaire. Ce sont les maladies infectieuses, les phénomènes de choc, le cancer.

L'évolution des MALADIES INFECTIEUSES est déterminée d'une part par la virulence du germe agresseur, d'autre part par l'intensité des défenses de l'organisme. Celles-ci sont essentiellement sous la dépendance du système réticulo-histiocytaire qui agit à la fois :

- par la production d'anticorps (facteur humoral);
- par la phagocytose des germes figurés, } (facteurs
- par l'athrocytose de leurs toxines } cellulaires)

Selon la prédominance du facteur humoral ou des facteurs cellulaires, les éléments réticulo-histiocytaires sont plus ou moins intéressés. Ils sont particulièrement atteints quand il y a phagocytose sans destruction des germes ou quand les toxines se fixent électivement sur eux; on parle alors de réticulité (voir 3^e partie, chapitre II).

Mais dans la plupart des cas, le système réticulo-histiocytaire n'a pas une participation aussi importante; son action est alors principalement humorale.

Si l'on étudie en effet l'état du système réticulo-histiocytaire dans une maladie infectieuse quelconque, par exemple par l'épreuve du rouge Congo, l'on note l'existence de deux phases. Durant la première, qui se superpose en grès à la période d'état, il existe un certain degré d'inhibition de ce système, avec anergie relative de l'organisme. Au contraire, quand les anticorps commencent à faire leur apparition, à la fin de la période d'état et pendant la convalescence, le pouvoir pexique du système réticulo-histiocytaire revient à l'état normal, et parfois se présente même comme plus élevé. A une phase d'inhibition succède une phase d'excitation. Pendant la première prédominent les actions agressives, pendant la seconde les actions antixéniques. L'absence de cette seconde phase implique un mauvais pronostic.

Il est donc clair qu'une thérapeutique *stimulant* le systè-

que est caractérisée par une destruction globulaire intense s'opérant surtout dans la rate et mettant en liberté dans la circulation une forte proportion de bilirubine indirecte. La cause immédiate de cette destruction globulaire est elle-même discutée : suivant les uns elle consisterait en une fragilité particulière, une anomalie constitutionnelle du globule rouge, suivant les autres en une hyperactivité primitive des éléments réticulo-histiocytaires, eux-mêmes hyperplasiés. Il existe même une théorie mixte qui invoque la sécrétion par les cellules réticulaires de la rate d'« hémolytines » fragilisant les globules rouges. Quoiqu'il en soit, il existe incontestablement, au cours de la maladie hémolytique, une hyperplasie réticulaire (d'où splénomégalie) cause ou conséquence de la destruction globulaire.

Un syndrome, très intéressant aussi, mais beaucoup moins connu, est le « *splenopathisché Markhemmung* » de Frank (1925) ce que l'on peut traduire par « INHIBITION MÉDULLAIRE D'ORIGINE SPLÉNIQUE » (1). Il s'agit là d'un syndrome (ou plutôt d'un ensemble de syndromes), que Frank place à côté de son aleucie hémorragique, et qui est caractérisé tantôt par une anémie de type aplasique, tantôt par une leucopénie ou une granulopénie, tantôt enfin par un purpura thrombopénique. Ces diverses formes peuvent d'ailleurs se combiner, tout comme dans l'aleucie hémorragique. Ce qui le distingue de cette dernière, c'est que le *tissu myéloïde n'est pas lésé, mais simplement inhibé par une hypersplénie*. Ce syndrome peut apparaître au cours de diverses affections provoquant entre autres manifestations une splénomégalie : maladie de Banti, maladie de Hodgkin, tuberculose splénique, etc. La splénectomie, si elle n'arrête pas l'évolution de la maladie causale, supprime complètement et d'une façon très rapide cette inhibition médullaire.

Après la description initiale de Frank, quelques auteurs se sont occupés de la question. Engelbreth-Holm (1937)

(1) Désigné aussi par les auteurs de langue anglaise par le terme de « *splenic control* ».

verse au débat deux observations probantes où la cause de l'inhibition était une splénomégalie tuberculeuse. En 1938 paraissent les travaux de van Büchem et de Reissmann (syndrome agranulocytaire par inhibition médullaire); de plus Bock et Frenzel apportent les preuves expérimentales de l'existence d'une telle action de la rate sur la moelle. En 1940, Schousboe en étudie deux exemples marqués surtout par une leucopénie et une thrombopénie. On peut enfin ranger dans ce cadre le cas de Revol (1939) où il s'agissait d'une thrombopénie simple et où, vingt minutes après la splénectomie, les plaquettes ont commencé à se former dans les mégacaryocytes.

Ce syndrome est particulièrement instructif car il permet de jeter quelques lueurs sur les prétendues agranulocytoses ou hémogénies d'origine réticulo-histiocytaire : il s'agit en réalité de syndromes agranulocytaires ou hémogéniques secondaires à une inhibition médullaire.

3. ROLE EN THERAPEUTIQUE

Etant donné le rôle métabolique important que joue le système réticulo-histiocytaire, étant donné aussi que tous les éléments du sang sont en rapport avec les rétothéliums sanguins, que tout ce qui passe du sang vers les tissus traverse les rétothéliums lymphatiques, il est à prévoir que ce système aura un rôle dans le mode d'action des divers agents thérapeutiques. Selon les cas, ce rôle sera plus ou moins actif et direct : certaines médications n'agiront que par l'intermédiaire du système réticulo-histiocytaire, d'autres seront simplement soumises de sa part à un contrôle.

Nous envisagerons ainsi les thérapeutiques agissant directement sur le système réticulo-histiocytaire, par inhibition ou excitation, puis les thérapeutiques où l'intervention de celui-ci est plus complexe (certaines chimiothérapies), enfin des thérapeutiques d'origine réticulo-histiocytaire.

**

Le procédé le plus simple pour exercer une action directe sur les éléments réticulo-histiocytaires est incontestablement le *blocage*, qui s'adresse à leur fonction colloïdopexique.

Nous avons vu précédemment que le blocage ne doit plus être considéré d'une façon simpliste, comme une suspension temporaire de l'activité réticulo-histiocytaire, suivie d'un retour à la normale. Trois restrictions doivent être apportées à cette manière de voir :

1° Le blocage n'entraîne qu'une inhibition de l'activité colloïdopexique, les autres activités pouvant rester normales, — et cette inhibition n'est que partielle, puisque l'on peut réaliser un contre-blocage.

2° Cette inhibition est due non seulement à un « encombrement » cytoplasmique, mais aussi à une légère action toxique, caryoclasique ainsi que le pense Dustin, de la substance bloquante.

3° Enfin, à la phase d'inhibition fait suite une phase de stimulation.

Ce dernier phénomène est particulièrement important et permet de prévoir que le blocage thérapeutique est en réalité une arme à double tranchant : il peut aussi bien stimuler qu'inhiber. La prédominance de l'une ou l'autre de ces actions n'est qu'une question de modalités d'applications conformément à la loi physiologique générale d'Arndt-Schultz : de petites doses répétées d'une substance diffusible, rapidement éliminée (bleu trypan, rouge congo, par exemple) seront stimulantes, au contraire des fortes doses d'une substance peu diffusible (chlorophylle, métaux colloïdaux lourds) auront une action inhibitrice.

En dehors de ces procédés, il est probable que le blocage tient une place importante dans l'action d'autres thérapeutiques, la *colloïdothérapie* en particulier. L'agent thérapeutique colloïdal injecté dans l'organisme le plus souvent par voie intra-veineuse, est immédiatement fixé par les élé-

ments réticulo-histiocytaires. S'il s'agit de métaux colloïdaux, le blocage persiste un certain temps sans s'accompagner de modifications chimiques, après quoi les granules métalliques sont éliminés. Au contraire, les choses sont toutes différentes dans le cas de protéines. Celles-ci, en effet, subissent dans les éléments réticulo-histiocytaires une véritable digestion, s'accompagnant d'une sécrétion d'anticorps. Au blocage se superposent des phénomènes relevant d'un conflit antigène-anticorps, des phénomènes de choc protéinique.

Mais il est une méthode autre que le blocage qui exerce une action directement sur le comportement du système réticulo-histiocyttaire. Elle est basée sur l'emploi du *sérum cytotoxique antiréticulaire* (Bogomoletz).

La notion de sérum cytotoxique a été établie surtout grâce aux travaux de Metchnikoff, bien qu'elle ait un point de départ dans les expériences de Bordet. Si par exemple on injecte à un cobaye du sang de lapin, le sérum du cobaye acquiert la propriété de détruire, de lyser, les globules rouges du lapin : c'est un sérum hémolytique pour le lapin. Si l'on en injecte quelques centimètres cubes à un lapin, celui-ci succombe rapidement à une anémie aiguë. Si la dose est moins forte, le taux des globules rouges se rétablit rapidement. Enfin, avec une dose faible (un à cinq dixièmes de cc.) on obtient au contraire une polyglobulie passagère.

On a pu préparer de même des sérums capables d'altérer la structure ou la fonction de différentes cellules ou tissus de l'organisme. ce sont les sérums cytotoxiques. Bogomoletz et Marchouk ont ainsi obtenu un sérum antiréticulaire pour l'homme en immunisant des chevaux contre la rate et la moelle osseuse de l'homme. Ils l'utilisent soit à doses stimulantes (quelques dixièmes de cc.), soit à doses inhibitrices (quelques cc.). D'après leurs travaux, c'est la première action qui est la plus intéressante. Ils arrivent ainsi à augmenter la fixation du rouge congo et le pouvoir carcinolytique du sérum.

Cette stimulation cytotoxique pourrait s'appliquer, d'après eux, à la thérapeutique des maladies infectieuses, des fractures, de certaines maladies mentales (PG, schizo-

phrénie), de la sénilité et du cancer ! Sans voir évidemment là une panacée universelle, il est certain que ces tentatives sont séduisantes par leur principe et par leurs résultats et mériteraient d'être reprises par d'autres expérimentateurs.

**

Beaucoup plus complexe est l'action des éléments réticulo-histiocytaires dans les *chimiothérapies non colloïdales*. Cette action a donné lieu à de nombreuses études, mais ne paraît pas encore être élucidée. Sans vouloir examiner les diverses modalités de chimiothérapie qui ont été ainsi étudiées (sels d'or, d'argent, d'antimoine, tryptaflavine, etc.) j'en retiendrai deux exemples, qui sont, surtout le second, à l'ordre du jour : l'arsénothérapie et la sulfamidothérapie.

C'est surtout grâce aux travaux de Kritchewski (1927-1933), de Feldt (1927-1929) et de Jungeblut (1927-1930) que l'on connaît l'action des éléments réticulo-histiocytaires dans l'ARSÉNOTHÉRAPIE. Leurs recherches respectives se sont développées parallèlement et arrivent à des conclusions à peu près analogues.

Kritchewski et ses collaborateurs mettent en évidence deux faits fondamentaux : 1° le traitement par le salvarsan, employé dans l'infection de la souris blanche au *Spirochoeta Duttoni*, est beaucoup moins actif après blocage ou splénectomie ; 2° le salvarsan se fixe sur les éléments réticulo-histiocytaires. Partant de ces faits, ils admettent soit une transformation du médicament par ces éléments, soit une mise en réserve avec restitution lente dans la circulation, ce qui favoriserait une imprégnation plus complète et plus continue de l'organisme.

Feldt et ses collaborateurs insistent aussi sur la baisse du rendement thérapeutique après blocage ou splénectomie. Ils remarquent en outre que les composés arsenicaux persistent beaucoup plus longtemps dans les cellules de Kupffer que dans les cellules hépatiques, 14 jours au lieu

d'un. Mais ils nient la possibilité d'une transformation chimique.

Jungeblut arrive aux mêmes conclusions. Avec Mac Ginn, il a étudié la répartition du médicament chez des animaux normaux ou bloqués. Dans le second cas il constate une rétention sanguine anormale. Ce résultat serait expliqué par l'impossibilité du système réticulo-histiocytaire de fixer le médicament.

De ces recherches découlent quelques applications. D'abord la nécessité de *l'intégrité fonctionnelle du système réticulo-histiocytaire* pour une action efficace du composé arsenical. Certains cas d'*arséno-résistance* pourraient s'expliquer par un blocage ou une inhibition de ce système. Des *accidents* tels que l'agranulocytose proviendraient d'une fixation massive dans la moelle osseuse. Enfin certains accidents d'*intolérance* relèveraient peut-être d'une modification réticulo-histiocytaire que Vauthey interprète comme due à un déficit en vitamine C.

Le mode d'action de la SULFAMIDOTHÉRAPIE, d'avènement beaucoup plus récent, est encore plein d'incertitudes. Lors de leur découverte, Domagk pensait que les sulfamides agissaient uniquement en stimulant les défenses, donc le système réticulo-histiocytaire. Depuis, les opinions ont bien changé, et, d'après les travaux de Tréfouël, de Mayer et de Levaditi, il semble que leur action se décompose en trois phases :

1° *Transformation chimique*, peut-être dans les éléments réticulo-histiocytaires, avec libération de para-aminophényl-sulfamide (s'il s'agit de sulfamido-chrysoïdine) (Tréfouël), puis oxydation de celle-ci en para-sulfamidophényl-hydroxylamine (Mayer).

2° *Action bactériostatique* (Levaditi) de ce dernier produit sur les germes dont la multiplication est arrêtée, mais qui ne sont pas détruits. Cette action se ferait probablement en bloquant une enzyme microbienne, qui ne serait autre que l'acide para-aminobenzoïque (Woods).

3° Enfin les germes « bloqués » et neutralisés seraient

détruits complètement par le système réticulo-histiocytaire.

Cependant d'autres points sont encore obscurs qui ne présentent pas moins d'intérêt et qui se rapportent davantage au système réticulo-histiocytaire. Germain, Gautron et Morand (1940), étudiant les bilans sulfamidiques au cours de la sulfamidothérapie, mettent en évidence une rétention tissulaire, un « blocage » (1) selon leur expression, qui cède à une injection de rouge congo ou de rose bengale (phénomènes du « déblocage »). Dans leur première communication ils localisent, sans preuve directe, cette rétention dans le foie, et se demandent si ce sont les cellules parenchymateuses ou les cellules de Kupffer qui l'opèrent. Dans leur seconde publication, ils adoptent l'hypothèse de rétention réticulo-histiocytaire, sans autre argument que l'action du rose bengale « dont l'affinité pour les éléments réticulo-endothéliaux du foie est bien connue » (notons que cette affinité est démontrée pour le rouge congo mais non pour le rose bengale). Il est d'ailleurs à remarquer que, si cette interprétation est exacte, le phénomène du déblocage est particulièrement intéressant : il n'avait pas été décrit jusqu'à présent malgré le grand nombre de travaux relatifs à la colloïdopexie.

Quelques mois plus tard, Gougerot et Grollet insistent à nouveau sur une des causes de la sulfamido-résistance, le « blocage réticulo-endothélial » et sur le déblocage par injection de rouge congo.

En définitive les constatations seraient donc opposées à celles qui ont été faites sur les arsenicaux : *l'action thérapeutique serait ici favorisée et non inhibée par une surcharge réticulo-histiocytaire artificielle* (je n'emploie pas le terme de blocage pour éviter la confusion).

En 1941, Janbon et ses collaborateurs reprennent le problème d'une façon systématique, par les méthodes de bi-

(1) Ne pas confondre, comme on l'a fait quelquefois, le blocage réticulo-histiocytaire et le blocage sulfamidique. Ce sont deux phénomènes entièrement différents.

lans sulfamidiques, de dosages dans les humeurs (sang, liquide céphalo-rachidien) et dans les organes. Ils mettent au point le dosage de la sulfamide dans la moelle osseuse prélevée par ponction sternale. Leur conclusion est qu'il existe dans certains cas une forte *réten-tion tissulaire* de la sulfamide, dont une partie seulement serait « déblocable » par le rouge congo. Cette dernière correspondrait à la fraction fixée dans la moelle osseuse.

Quoi qu'il en soit, il semble que les phénomènes de « blocage » et de « déblocage » décrits par Germain, Gautron et Morand ne sont pas aussi typiques qu'il paraissait dès l'abord (1). Dans l'étude et l'interprétation de ces phénomènes, une grande prudence est nécessaire, d'autant plus qu'ils s'inscrivent, par la signification qui leur a été accordée, contre les notions précédemment admises dans le même domaine.

★★

Enfin, un dernier point à mentionner à cette place est la *thérapeutique d'origine réticulo-histiocytaire*, représentée essentiellement par la mise en œuvre d'extraits spléniques. Ceux-ci ont été d'abord utilisés dans le traitement de maladies infectieuses, notamment de la tuberculose (Bayle, 1931). Actuellement on les emploie plus volontiers contre les affections allergiques (urticaire, prurits, eczéma, asthme) ou des syndromes relevant d'une « insuffisance splénique » (éosinophilie essentielle).

Pour être complet, il faut signaler encore les *extraits médullaires* qui associent une « opothérapie » réticulo-histiocytaire et myéloïde.

Mais ces méthodes ont évidemment un champ d'application très limité.

(1) Il faut en particulier se méfier des « déblocages » spontanés qui sont particulièrement fréquents.

BIBLIOGRAPHIE

875. BAYLE. — L'opothérapie splénique, traitement général de la tuberculose. *J. des praticiens*, 14 février 1931.
- BOCK (H.-E.) et FRENZEL (B.). — Voir 121.
876. BOGOMOLETZ (A.). — Constitution et mésenchyme. *Mém. Univ. Saratov*, **1**, 1924.
877. — Le cancer et l'anergie du mésenchyme. *J. méd. Acad. Sc. RSS Ukraine*, **6**, 997-1000, 1936.
878. — Sur la stimulation cytotoxique des fonctions du système physiologique du tissu conjonctif. *J. méd. Acad. Sc. RSS Ukraine*, **8**, 310-318, 1938.
879. BOGOMOLETZ (O.). — Action du sérum antiréticulaire cytotoxique sur la consolidation des os fracturés. *J. méd. Acad. Sc. RSS Ukraine*, **8**, 710, 1938.
880. BÜCHEM (F. S. P. van). — The influence of the spleen on erythropoiesis. *Acta Med. Scand.* **97**, 596-607, 1938.
881. DOMAGK (C.). — Weitere Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Prontosil, Uliron und seiner Derivate. *Dermatol. Woch.* **107**, 797, 1938.
882. ENGELBRETH-HOLM (J.). — Study of tuberculous splenomegaly and splenogenic controlling of cell emission from bone-marrow. *Amer. J. Med. Sc.* **195**, 32-47, 1938.
883. ERDMANN (R.). — Können Säugetiértumoren durch Filtrate allein erzeugt werden? *Dtsch. med. Woch.* 352-354, 1926, I.
884. FELDTH (A.). — Beitrag zur Frage RE und chemotherapie. *Zentralbl. Bakter.* **110**, 226-232 et 238-241, 1929.
- FRANK (E.). — Voir 65.
885. GERMAIN (A.), GAUTRON (G.) et MORAND (P.). — Phénomène de blocage de la sulfamide au cours du traitement d'une méningite à pneumocoques. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1940.
886. — Etude sur le blocage de la sulfamide au cours de la sulfamidothérapie; possibilité de déblocage par le rose bengale. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 306-310, 1940.
887. GOUGEROT et GROLLET. — Une des causes de sulfamido-résistance : le blocage RE et le déblocage par injection de rouge congo. *Soc. Fr. Dermat. Syph.*, 14 novemb. 1940.
888. JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et BOSCH (R.). — A propos d'un cas d'agranulocytose sulfamidique. Etude de la rétention tissulaire de la sulfamido-pyridine. Son rôle dans la pathogénie de l'agranulocytose. *Soc. Sc. méd. et biol. Montpellier*, 6 juin 1941 (voir aussi publications ultérieures à la même société).
889. JUNGEBLUTH (C. W.). — Ueber die Beziehungen zwischen RES und chemiotherapeutischer Wirkung. *Z. Hyg.* **107**, 357-379, 1927.

890. JUNGEBLUT et MAC GINN (B.). — The role of the RES in immunity. V. The effect of endothelial blockade on the stockage and distribution of novarsphenamine. *J. of exp. Med.* **51**, 5-14, 1930.
891. KAVETZKY. — Influence des facteurs exo- et endogènes sur le système physiologique du tissu conjonctif (SRE). *J. Med. Acad. Sc. RSS Ukraine*, **8**, 643, 1938.
892. KREUZWENDEDICH VON DEM BORNE (G.A.) et TEN SELDAM (R.E. J.). — Vitalspeicherung und Geschwülstentwicklung. *Zeitschr. f. Krebsf.* **36**, 93-96, 1932.
892. KRITCHEWSKI (I. L.) et divers collaborateurs. — Ueber eine bisher noch unbekannte Funktion des RES. *Zeitschr. Immun. Forsch.* **53**, 506-531, 1927; **59**, 1-16, 1928; **64**, 382-406, 1929; **65**, 254-263, 1930; **67**, 417-434, 1930; **75**, 410-417, 1932.
893. LEVADITI (C.) et PÉRAULT (R.). — Mode d'action des sulfamides. *Presse méd.* 1336-1339, 1941.
894. MÉTALNIKOV. — La lutte contre la mort, Paris, Gallimard, 1937.
895. METCHNIKOFF (E.). — Etudes sur la nature humaine : essai de philosophie optimiste. Paris, Maloine, 1917.
896. PSAROMITAS (D.). — Zur Frage des Wachstums artfremder Tumoren bei gespeicherten Tieren. *Zeitschr. f. Krebsf.* **30**, 77-105, 1929.
897. REISSMANN. — Chronisch agranulocytäre Myelopathie als Folge splenopathischer Markhemmung. *Med. Welt*, **16**, 1938.
898. REVOL. — Etude des myélogrammes dans un cas de purpura hémorragique avec thrombopénie. Modifications à la suite de la splénectomie. *Soc. Fr. Hémat.*, 5 juin 1939.
899. SCHOUSBOE (J.). — Two cases of splenic control of the cell emission from the bone-marrow. *Acta Med. Scand.* **103**, 123-136, 1940.
900. VAUTHEY (M.). — Le SRE hépatique au cours des chimiothérapies. *Nutrition*, **8**, 107-131, 1938.
901. WOODS (D.-D.). — Relation of p. aminobenzoic acid to mechanism of action of sulphanilamide. *Brit. J. exp. path.* **21**, 74-90, 1940.

CHAPITRE III

APERÇU SUR LA BIOLOGIE COMPAREE DU SYSTEME RETICULO-HISTIOCYTAIRE

1. *Le système réticulo-histiocytaire dans la série animale : athrocytose et phagocytose, SRH en général.*
2. *Quelques aspects particuliers : cleptocnides, histolyse au cours des métamorphoses, chromatocytes et chromatophores.*
3. *Rôle en pathologie comparée : phénomènes de défense; parasitoses histiocytaires; complexes xéno-parasitaires et symbiotiques.*

Nous avons vu jusqu'à présent comment l'on pouvait concevoir chez l'homme et, à la rigueur, chez les mammifères, le système réticulo-histiocytaire ; nous avons vu également son importance considérable tant à l'état physiologique, dans les métabolismes et les échanges tissulaires, qu'à l'état pathologique, principalement dans la lutte antixénique et dans ses maladies propres, les réticulopathies. Mais ce n'est encore là qu'un aspect particulier de la question : les mammifères et l'homme sont des organismes trop spécialisés pour offrir matière, sans investigation plus ample, à une opinion d'ensemble. Il faut s'adresser ailleurs dans l'échelle animale, aux Vertébrés inférieurs et surtout aux Invertébrés pour pouvoir comprendre la nature de ce système. Cette étude de biologie comparée est intéressante aussi bien du point de vue physiologique — comment se présente le système réticulo-histiocytaire à chaque échelon de l'évolution ? Quelle est son évolution phylogénique propre ? — que du point de vue pathologique — le rôle de ce

système dans la pathologie des organismes inférieurs est-il le même que chez l'homme ?

Voilà certes un vaste programme qui dépasserait de beaucoup le cadre de cet ouvrage. Aussi me bornerai-je à en donner un aperçu sommaire, mais suffisant pour en montrer l'intérêt. Les développements nécessaires trouveront place, si les circonstances le permettent, dans un travail ultérieur.

Je vais donc ici essayer de fournir quelques indications rapides sur l'orientation que je compte donner à des recherches à venir. Cette esquisse sera divisée en trois parties : le système réticulo-histiocytaire dans la série animale, quelques-uns de ses aspects particuliers, enfin son rôle en pathologie comparée.

1. LE SYSTEME RETICULO-HISTIOCYTAIRE DANS LA SERIE ANIMALE

La propriété essentielle, fondamentale, des éléments réticulo-histiocytaires est incontestablement le *pouvoir athrocytaire et phagocytaire*. Il semble d'ailleurs, à l'heure actuelle, que l'on doive dissocier ces deux fonctions, athrocytose et phagocytose. En effet, d'après les opinions de Bratiano et Llombart, d'Ogata, seule l'athrocytose serait vraiment caractéristique, la phagocytose pouvant être l'apanage de cellules diverses, n'appartenant pas à la série réticulo-histiocytaire. Nous avons d'ailleurs retrouvé un autre exemple de cette dissociation dans l'étude des cellules géantes (mégacaryocytes, cellules de Sternberg) capables de phagocyter mais non d'opérer la fixation des colorants vitaux.

Dans la série des êtres vivants, c'est la phagocytose que l'on rencontre d'abord. Il est d'ailleurs probable que, aux niveaux inférieurs de l'échelle, elle est plus ou moins confondue avec l'athrocytose. On connaît assez ces diffé-

rentes propriétés chez les protistes pour qu'il soit inutile d'y insister.

Magrou a décrit chez les Végétaux un équivalent de la phagocytose, une « phagocytose sans geste » pourrait-on dire, caractérisée par le fait que la cellule végétale digère des parasites venus de l'extérieur par leurs propres moyens. La cellule n'est pas allée les chercher, mais s'est bornée à les digérer. C'est ce que Magrou nomme une « phagocytose sur place ».

Chez les Invertébrés, Goldner s'est attaché à mettre en évidence des éléments colorables vitalement. Il décrit chez la seiche et la sépiole des fibrocytes colorés qui se mobilisent et prennent l'aspect d'histiocytes. Ce seraient ces fibrocytes mobilisés qui formeraient la partie essentielle du système réticulo-histiocytaire de ces animaux. Mais il en existe d'autres : certaines cellules endothéliales (bordant les capillaires des lames branchiales), les cellules adventicielles, et certains granulocytes. Chez l'escargot, Goldner fait les mêmes constatations et retrouve le colorant dans les amœbocytes du sang et dans les fibrocytes mobilisés.

Cordier, étudiant la néphridie du lombric, montre que les cellules du segment cilié de celle-ci peuvent être considérées comme athrocytaires et phagocytaires à la fois.

Mais les études ont évidemment surtout porté sur les Vertébrés (Kiyono, Stolz) où l'on trouve des histiocytes et des cellules réticulaires (foie, rate, tissu lymphoïde, moelle osseuse). Ces dernières, tout comme chez l'homme, accompagnent toujours les tissus hémopoïétiques. Par contre, il semble que les éléments sanguins susceptibles de fixer les colorants vitaux manquent parfois. En effet, chez les vertébrés inférieurs adultes, il n'existerait pas ou n'existerait que peu d'histiomonocytes, alors que l'on en trouve chez leurs embryons.

Gérard et Cordier retrouvent des « athrophagocytes » dans le tube contourné du mésonéphros larvaire du *Discoglossus pictus*. D'ailleurs cette athrophagocytose se restreint-

draît chez l'adulte et chez les Vertébrés supérieurs lors de l'évolution du mésonéphros.

Ainsi le pouvoir athrophagocytaire apparaît, au cours de la série animale, dans deux sortes d'éléments essentiellement différents et l'on doit donc distinguer :

1° Une *athrophagocytose excrétrice*, que l'on rencontre dans les organes excréteurs, les néphridies et leurs dérivés, et qui se fait probablement « à sens unique », grâce à une *polarisation de la cellule*, celle-ci présentant un pôle athrophagocytaire et un pôle excréteur.

2° Une *athrophagocytose péxique*, sans *polarisation cellulaire*, caractéristique de certains éléments mésenchymateux, les éléments réticulo-histiocytaires. Seule cette dernière nous intéresse ici. C'est d'ailleurs la seule que l'on retrouve chez les mammifères et l'homme.



Nous avons vu précédemment comment apparaissait, chez les embryons de mammifères, le système réticulo-histiocytaire tel qu'on le trouve chez l'adulte. Nous avons reconnu deux étapes principales à son développement : stade embryonnaire avec potentialités hématopoïétiques diffuses, sans séparation nette entre sang et lymphe; stade définitif après différenciation des endothéliums et séparation du sang et de la lymphe.

Au cours de la phylogénèse, les mêmes complications structurales se retrouvent. C'est, là aussi, l'apparition d'un système vasculaire clos qui donne aux éléments réticulo-histiocytaire leur systématisation définitive.

Dans un premier groupe qui comprend la grande majorité des Invertébrés (à part les Spongiaires et les Coelentérés qui n'ont pas encore de mésenchyme, et les Céphalopodes qui sont d'un type plus complexe), le système vasculaire n'est pas clos. Les *vaisseaux sanguins*, s'ils existent, *débouchent à plein canal dans des lacunes*. C'est là un bon argument en faveur de la *discontinuité endothéliale*. Le

même liquide baigne les cellules parenchymateuses et circule dans les vaisseaux ou les sinus. Sang et lymph ne sont pas encore individualisés, le liquide nutritif tient à la fois de l'un et de l'autre, comme l'indique le terme d'*hémolymph* dont on se sert quelquefois.

La propulsion de l'hémolymph est assurée soit par des vaisseaux contractiles, soit par un véritable cœur. Un fait intéressant à signaler est que les endothéliums se développent d'abord à partir du cœur, et dans le sens du courant hémolymphatique. Il semble que ce soit sous l'influence de la force de ce courant qu'ils se différencient aux dépens du système réticulo-histiocytaire primitif. En définitive ce sont presque uniquement des artères qui feront leur apparition, les veines étant remplacées par des sinus ou des lacunes.

Il est probable que, chez les formes inférieures, le système réticulo-histiocytaire primitif, tout comme celui des jeunes embryons de mammifères est à peu près homogène en tous ses points, mises à part les cellules riveraines du courant hémolymphatique. L'hémopoïèse est diffuse et se fait un peu partout dans le mésenchyme. Les globules de l'hémolymph ne sont autres que des cellules mésenchymateuses un peu plus différenciées que les autres.

Ultérieurement, les potentialités hémopoïétiques se localisent en certains points, et ainsi apparaissent les glandes hémolymphatiques (Mollusques, Arthropodes).

Les Céphalopodes, au moins dans certaines espèces, présentent une tendance à endiguer complètement une circulation sanguine, à présenter un système vasculaire clos. En certains endroits (téguments) se trouvent de véritables capillaires avec endothélium bien constitué. Mais en d'autres les lacunes persistent et le système vasculaire n'est jamais clos. Avec ce perfectionnement du système vasculaire doivent apparaître des modifications dans les tissus hémopoïétiques qu'il serait intéressant d'étudier.

C'est chez les Vertébrés que l'on rencontre un *système vasculaire clos*, que le sang et la lymph se séparent com-

plètement. Les rétothéliums sanguins et lymphatiques s'individualisent. Mais ils sont loin dans la plupart des cas de présenter la même systématisation que chez l'homme. C'est surtout la localisation des tissus hémopoïétiques qui varie. Par exemple on rencontre du tissu lymphoïde dans le rein des Téléostéens et dans la paroi œsophagienne des Sélaciens. Le tissu myéloïde est surtout localisé au foie chez les Oiseaux. Il persiste encore dans la rate de certains Mammifères, alors que chez l'homme adulte il est strictement cantonné à la moelle osseuse.

2. QUELQUES ASPECTS PARTICULIERS

Chez quelques groupes ou espèces, les éléments réticulohistiocytaires possèdent des fonctions assez particulières qui ne sont pas dénuées d'intérêt bien qu'elles soient encore mal connues.

C'est par exemple le cas des histiocytes de certains Mollusques commensaux de Coelenterés, qui peuvent charrier et parfois déposer en certains endroits des cnidocytes provenant du coelenteré. Ces derniers sont nommés *cleptocnides*, par opposition aux autocnides qui, eux, se forment sur place.

Chez les animaux présentant des métamorphoses (Insectes, Batraciens), les histiocytes jouent un rôle fondamental dans l'*histolyse*. On sait que, chez les insectes holométales par exemple, la métamorphose est caractérisée par plusieurs phénomènes histologiques : apparition de nouveaux organes, modifications structurales avec élimination simple (remaniement de la muqueuse intestinale) ou avec résorption (muscles) (Pérez). C'est dans la résorption des fibres musculaires, plus spécialement chez la mouche, qu'interviennent les histiocytes. Ceux-ci détruisent d'abord le sarcolemme et les noyaux puis s'attaquent aux fibres striées elles-mêmes. Ils s'infiltrant entre elles et

les découpent en fragments de plus en plus petits qui seront eux-mêmes phagocytés. Les histiocytes, devenus alors macrophages, sont complètement bourrés de débris cytoplasmiques. Ils forment des « sphères de granules », absolument analogues aux « corps granuleux » du parenchyme nerveux des Mammifères. Les débris cytoplasmiques seront à peu près résorbés et digérés.

Goldner a décrit ce même phénomène dans la queue des têtards et même dans les muscles de l'homme au cours de myopathies.

**

Un vaste système, très développé dans la série animale, mais en régression chez les Mammifères et l'homme, est le *système chromatocytaire*, responsable des couleurs et de leurs modifications.

Ce système est formé essentiellement par des *chromatocytes* ou cellules pigmentaires, d'origine mésenchymateuse, mobiles, ramifiées ou étoilées, et à cytoplasme chargé de grains de pigment. Ces éléments se trouvent surtout dans les téguments aussi bien chez les Invertébrés que chez les Vertébrés. Quelques-uns ont parfois une situation plus profonde (histiocytes mélanifères sanguins des Vertébrés inférieurs). Chez l'homme, ils ne sont représentés que dans l'iris (iridocytes), la choroïde, et la peau (cellules rameuses de Langherans).

Certains de ces éléments sécrètent eux-mêmes leurs pigments, ce sont les chromatocytes proprement dits, d'autres ne font que fixer du pigment venu de l'extérieur, et sont appelés chromatophores.

Il est probable que chromatocytes et chromatophores ne représentent qu'une variété particulière d'histiocytes. Ils en ont en effet l'origine mésenchymateuse et la mobilité. Quant au pouvoir pexique, il existe, par définition, chez les chromatophores, au moment où ceux-ci fixent le pigment. Les choses sont d'ailleurs différentes après la fixation ou l'élaboration du pigment, le pouvoir pexique

disparaissant à cause d'un véritable blocage pigmentaire.

Les chromatocytes, par leur plasticité, jouent un grand rôle dans les changements rapides de la couleur des téguments. Si, en effet, ils s'étalent et multiplient leurs expansions, la teinte générale qu'ils donnent à la peau s'intensifie. S'ils se contractent et se ramassent sur eux-mêmes, la peau se décolore.

Fait particulièrement intéressant, ces modifications morphologiques sont régies par une influence hormonale : hormone de la glande sinusale ou de l'organe X des Crustacés, adrénaline et hormone intermedio-hypophysaire chez les Vertébrés. La sécrétion de ces hormones a elle-même une détermination périphérique, oculaire, les stimuli se transmettant à la glande par voie nerveuse. Il existe donc un réflexe opto-endocrino-chromatophorique, à transmission mixte, nerveuse pour la portion œil-glande-endocrine, hormonale pour la portion glande-chromatophores.

3. ROLE EN PATHOLOGIE COMPAREE

Les affections des animaux inférieurs sont différentes de celles de l'homme : elles sont plus simples et se résument d'une façon générale en un parasitisme. Cela provient sans doute des facilités de contamination chez les animaux, surtout chez les animaux aquatiques. Les organismes inférieurs sont peu portés à présenter des affections à pathogénies complexes, des « oses ». Peut-être ces « oses » existent-elles à notre insu. Quoi qu'il en soit, nous connaissons surtout des « ites » en pathologie comparée, mais celles-ci sont autrement variées qu'en pathologie humaine.

En ce qui concerne le système réticulo-histiocytaire, ses réactions sont aussi polymorphes et aussi intéressantes dans les « ites » des organismes inférieurs, que dans les « oses » de l'homme, comme je vais tâcher de le montrer dans les lignes qui suivent.



Le système réticulo-histiocytaire intervient d'abord dans de banaux PHÉNOMÈNES DE DÉFENSE.

Il existe tout d'abord une série de phénomènes que l'on retrouve à tous les stades de la série animale, aussi bien chez les Invertébrés primitifs que chez l'homme, ce sont les phénomènes d'*inflammation*. Ils sont surtout provoqués par une agression bactérienne et sont caractérisés essentiellement par une réaction phagocytaire. La lutte se termine par la destruction du parasite ou la mort de l'hôte.

Par contre, dans de nombreux cas, les choses se passent d'une façon beaucoup moins dramatique. L'hôte élève entre lui et le parasite une barrière infranchissable; il y a *exclusion* du parasite. Le plus souvent cette barrière est d'origine histiocytaire et conjonctive. Elle se complique parfois de dépôts calcaires. C'est par exemple le cas du bacille de Koch inoculé à la gerbille (Metchnikoff) ou à la chenille de *Galleria* (Métalnikov). On peut ranger dans le même groupe de faits l'observation de Chatton sur le cilié *Synophrya* : quand celui-ci pénètre dans un feuillet branchial de crabe, il se forme un barrage fibreux entourant le parasite ou simplement tendu transversalement d'un côté à l'autre du feuillet branchial.

Enfin, et c'est encore le cas le plus fréquent quand il s'agit de Protozoaires, le parasite peut vivre impunément dans l'hôte *sans qu'il se produise la moindre réaction* (cas des grégaires coelomiques par exemple), et cela jusqu'au moment d'un changement de vie : quand le parasite s'enkyste les histiocytes se précipitent alors sur lui et enveloppent complètement le kyste qui s'est formé.



Mais il est d'autres cas où le système réticulo-histiocytaire est intéressé plus directement. Ce sont les PARASIToses HISTIOCYTAIRES dont nous avons déjà eu des exemples en

pathologie humaine, exemples fournis par les *Leishmania* et les *Plasmodium* (ces derniers ayant à la fois un cycle érythrocytaire et un cycle histiocytaire).

Il est fréquent en effet que certains Protistes se localisent électivement sur les cellules mésenchymateuses libres des tissus et du sang (ou de l'hémolymphe). Certains, tout comme les *Leishmania*, ne provoquent pas de modifications de la cellule-hôte qui poursuit sa vie d'une façon à peu près normale.

Mais en général ce parasitisme s'accompagne de modifications cellulaires, *hypertrophie* le plus souvent. La cellule-hôte, l'histiocyte parasité, suit en cela l'évolution du parasite qui augmente lui-même de volume. A l'accroissement des cytoplasmes correspond un accroissement des noyaux aussi bien dans le parasite que dans l'histiocyte. Ce phénomène est tout à fait remarquable car il montre que la cellule-hôte participe par certains côtés à la physiologie du parasite. Nous retrouverons plus loin ce caractère poussé à l'extrême.

C'est ainsi que le jeune schizonte d'*Aggregata* se développe à l'intérieur d'un histiocyte de la muqueuse intestinale du crabe. Au cours de son augmentation de volume, il passe de la région sous-épithéliale vers les profondeurs de la muqueuse, parfois même jusque dans le coelome (dans le cas de *A. vagans*), toujours enveloppé par l'histiocyte qui s'hypertrophie lui aussi et dans lequel se fera la schizogonie.

Avec Harant, j'ai pu étudier les kystes schizogoniques de *Globidium Navillei*, parasite de la muqueuse intestinale de la couleuvre. Ces kystes se développent eux aussi dans un histiocyte qui s'hypertrophie considérablement (fig. 46).

Parfois, à l'hypertrophie cellulaire s'ajoute la formation d'une *cellule géante multinucléée*. D'ailleurs le cas est à peu près le même si l'on considère le volume total de la chromatine de l'hôte : de nombreux petits noyaux remplacent un noyau volumineux.

Cette formation giganto-cellulaire est fréquente. L'on

connait évidemment, en pathologie humaine, le cas du follicule tuberculeux. Un exemple moins connu est le cas, décrit par Duboscq, de *Selysina perforans*, parasite du mésenchyme d'une ascidie, qui fait sa schizogonie dans un « kyste nodulaire », véritable cellule géante en tous points comparable à la cellule de Langhans (fig. 47).

**

Les réactions histiocytaïres les plus complexes et les plus paradoxales, qui n'ont point d'équivalent en pathologie humaine, se trouvent dans les COMPLEXES XÉNO-PARASITAIRES (Chatton). Ces formations sont constituées par un parasite enveloppé d'une ou plusieurs cellules-hôtes, de telle façon que ces deux éléments vivent et évoluent simultanément en formant un tout. La *physiologie de la cellule-hôte se subordonne à celle du parasite*. Il y a là ce que l'on pourrait nommer un « changement d'intégration ». Tout se passe comme si l'histiocyte se libérait des systèmes intégrateurs de l'hôte et se soumettait à ceux du parasite.

Ces complexes peuvent d'ailleurs se former avec d'autres cellules que les histiocytes (cellules épithéliales par exemple). Nous n'en parlerons pas ici.

Les plus simples sont ceux où la différenciation physiologique nouvelle se borne à l'apparition d'une *bordure en brosse*. On sait que cette formation signe des échanges métaboliques très actifs. La cellule-hôte qui présente cette bordure en brosse devient un véritable placenta pour le parasite.

Le *Gastrocystis Gilruthi*, du mouton, très proche du *Globidium Navillei* mentionné plus haut, présente la même structure : kyste schizogonique entouré d'un histiocyte hypertrophié, mais cet histiocyte possède en plus une bordure en brosse.

La *Nosema cotti*, microsporidie parasite des testicules d'un poisson, évolue aussi dans une cellule, probablement histiocytaire, très hypertrophiée et avec une bordure en brosse.

Chez une autre microsporidie, une *Mrazekia*, les choses se compliquent. Le développement se fait dans des amœbocytes (histiocytes de l'hémolymph) de l'oligochète *Naïs obtusa*. La cellule parasitée multiplie ses noyaux et produit une bordure en brosse. Ce n'est donc pas là une simple cellule hypertrophiée, mais une cellule géante multinucléée.

Le cas le plus complexe est enfin celui de la sarcosporidie du Gecko décrite par Chatton et Avel, où la cellule-hôte développe vers l'extérieur, non plus une bordure en brosse, mais des « cytophanères », véritables villosités ayant la même fonction trophique.

Je ne veux pas terminer ce chapitre sans parler d'une autre variété, un peu atypique, de complexe xénoparasitaire, qui ouvre d'autres horizons pour l'étude de la biologie comparée du système réticulo-histiocytaire. Ce sont les COMPLEXES SYMBIOTIQUES, et non plus parasitaires, dont le meilleur exemple est fourni par le mycétome des Insectes hémiptères. Il s'agit d'un amas de cellules, les *mycétocytes*, de nature histiocytaire, contenant dans leur cytoplasme des levures symbiotiques. Étudié principalement par Pierantoni et par Sulc chez les pucerons, les cochenilles, les cigales et d'autres hémiptères, ce mycétome est surtout caractérisé par le fait qu'il se transmet héréditairement. Il réalise un exemple typique de ce que Pierantoni nomme « endosymbiose héréditaire ».

Il serait particulièrement intéressant de savoir si c'est tout le système réticulo-histiocytaire de ces animaux, ou seulement une partie, qui contient les levures. Ces dernières réalisent ainsi un « blocage » héréditaire total ou partiel de nature un peu inattendue !

Ainsi, comme toujours, la biologie comparée révèle des aspects surprenants et instructifs des problèmes de biologie humaine. Dans le cas qui nous intéresse elle permet de se faire une notion beaucoup plus précise du mésenchyme actif, notion que laissait déjà entrevoir l'embryologie. Elle présente d'autre part quelques différenciations parti-

culières de ce système dans les divers groupes d'animaux. Enfin, elle enrichit le cadre des réactions histiocytaires d'origine parasitaire. En un mot, elle élève le sujet du plan, un peu restreint, de la biologie humaine, pour le présenter dans toute sa généralité.

BIBLIOGRAPHIE

902. CHATTON (E.). — Cours de protistologie. Montpellier 1934-35.
903. CHATTON et AVEL (M.). — Sur la sarcosporidie du Gecko et ses cytophanères. *C. R. Soc. Biol.* **89**, 181, 1923.
904. CORDIER (R.). — Sur les phénomènes d'athrophagocytose dans le segment cilié de la néphridie du lombric. *C. R. Soc. Biol.* **113**, 906, 1933.
905. DUBOSCQ (O.). — Selysina perforans. Description des stades connus. *Arch. Zool. Exper.* **58**, 1918.
906. GÉRARD (P.) et CORDIER (R.). — Sur le pouvoir athrophagocytaire des cellules des tubes contournés dans le mésonéphros larvaire du *Discoglossus pictus*. *C.R. Soc. Biol.* **113**, 1258, 1933.
907. GOLDNER (J.). — De l'existence chez la sépiole d'éléments à caractère RE et de l'identité de ce tissu avec le tissu conjonctif. *C.R. Soc. Biol.* **99**, 1321, 1928.
908. — Résultats obtenus chez la seiche par l'emploi de divers colorants vitaux. *C.R. Soc. Biol.* **99**, 1323, 1928.
909. — Contribution à l'étude du tissu RE de l'escargot. *C.R. Soc. Biol.* **101**, 749, 1929.
910. — L'histiocyte, cellule phagocytaire des sarcolytes. *C. R. Soc. Biol.* **114**, 1131, 1933.
911. HARANT (H.) et CAZAL (P.). — Remarques sur le genre *Globidium*, Gl. *Navillei* parasite de la couleuvre. *Ann. parasit.* **12**, 162-169, 1934.
912. MAGROU (J.). — La phagocytose chez les végétaux. *III^e Congrès intern. Path. comparée*, Athènes, 1936.
913. PIERANTONI (U.). — L'origine di alcuni organi d'*Icerya* purchasi e la simbiosi ereditaria. *Boll. Soc. nat. Napoli*, **23**, 1910.
914. — Gli studii sulla endosimbiosi ereditaria nelle origini e nei piu recenti sviluppi. *Arch. Zool. Ital. Suppl.* **23** : *Attualità zool.* **2**, 1936.
915. STOLZ (T.). — Ricerche sul SRE nei pesci teleostei. *Arch. Zool. Ital.* **15**, 157, 1931.
916. SULC (K.). — Pseudo-vitellus und ähnliche Gewebe der Homopteren sind Wohnstätte symbiotischer Saccharomyceten. *Sitzber. Boehm. Ges. Wiss. Prague*, 1910.

CHAPITRE IV

ETIOLOGIE DES RETICULOSES

1. *Facteurs internes (Terrain) : Facteurs héréditaires, facteurs acquis.*
2. *Facteurs externes.*
3. *Rôle du virus tuberculeux.*
 - A. *Recherche d'une étiologie tuberculeuse : critères histologiques, critères bactériologiques, critères expérimentaux, critères humoraux.*
 - B. *Association de réticulose et de lésions tuberculeuses.*
 - C. *Lésions réticulo-histocytaires dans la tuberculose : réactions cellulaires dans la tuberculose expérimentale, déterminisme des réactions cellulaires, lésions atypiques rappelant les réticuloses.*
 - D. *Interprétation : Les réticuloses métatuberculeuses.*

Parmi les réticulopathies, les *réticulites* sont, pour la plupart, causées directement par un agent extérieur, ce sont des « maladies xénopathiques » à étiologie simple et bien connue. Leur déterminisme est constant et régulier : on sait d'avance que telle ou telle réticulite succèdera à l'agression par tel ou tel agent. Fait exception cependant la mononucléose infectieuse, dont on ne connaît pas le germe bien qu'elle soit à peu près universellement reconnue comme d'origine infectieuse.

A l'opposé, les *réticulomes* ont une étiologie absolument inconnue, mais qui, d'une façon générale, se rattache à celle des autres « omes », bénins ou malins. La discussion de ces problèmes, surtout de celui du cancer, dépasserait les limites, déjà assez étendues, de ce travail ; aussi les passerons-nous sous silence.

En définitive seule reste à étudier l'étiologie des *réticuloses* qui se révèle pleine d'incertitudes, mais d'un très gros intérêt en pathologie générale. Elle met en effet en jeu, non pas un facteur unique et d'action « automatique », mais au contraire un grand nombre de facteurs, internes ou externes, interférant entre eux et pouvant déclencher, selon les circonstances, une réticulose ou une affection toute différente.

Parmi les multiples facteurs en cause dans l'étiologie des réticuloses, nous étudierons principalement des facteurs internes et des facteurs externes. Les premiers sont surtout représentés par l'hérédité, et les modifications acquises de l'organisme. Les seconds sont des agents agressifs, inanimés (intoxications), ou organisés (germes divers). Parmi ces derniers, une place de premier plan est réservée au virus tuberculeux, germe qui joue un rôle fondamental en biologie humaine. Cette étude sera donc divisée en trois paragraphes :

- facteurs internes,
- facteurs externes,
- rôle particulier du virus tuberculeux.

**

Mais auparavant il est nécessaire d'insister sur le mode d'action particulier de ces divers facteurs, mode tout différent de celui des réticulites. Cette pathogénie présente d'ailleurs les mêmes traits principaux que celles des « oses » en général.

1° L'action de l'agent causal n'est pas directe, mais se fait par l'intermédiaire d'une série, plus ou moins longue, de phénomènes. Cette série porte le nom de « chaîne causale ». Elle représente un des principaux caractères de la causalité biologique (causalité caténaire).

De même que plus une machine est perfectionnée, plus elle est fragile, l'on peut dire que plus une chaîne causale est longue, plus ses conséquences ont de chances d'être

amorties ou déviées : la cascade d'actions s'arrête ou produit un autre résultat. La détermination d'une « ose », ici d'une réticulose, n'est plus un phénomène inéluctable, mais simplement une réalisation statistique, ne se produisant que dans de rares occasions (c'est d'ailleurs de ce fait que proviennent toutes les difficultés de l'expérimentation). *Une détermination à faible probabilité est la conséquence d'une longue chaîne causale.*

2° La détermination des réticuloses n'est pas seulement due à des facteurs externes, mais aussi à des facteurs internes qui agissent les uns sur les autres et se modifient mutuellement. Aussi la maladie qui se développe n'a pas une physionomie subordonnée à l'agent extérieur. La spécificité disparaît. C'est ce qu'exprime Uehlinger en distinguant des maladies réticulo-histiocytaires caractéristiques d'un agent extérieur (réticulites) et des maladies dépendant d'un état particulier du terrain bien que provoquées par un agent extérieur. Nous exprimerons ce phénomène en disant que *la perte de la spécificité étiologique est la conséquence d'une interférence entre facteurs externes et internes.*

Le problème général étant ainsi posé, passons à l'étude particulière de chaque catégorie de facteurs étiologiques.

1. FACTEURS INTERNES (TERRAIN)

La constitution d'un sujet (le terrain si l'on parle de prédisposition morbide, le biotype ou phénotype d'une façon générale) est formée à la fois de facteurs héréditaires, le génotype, et de facteurs acquis, le paratype. Ces deux groupes peuvent intervenir dans le déterminisme des réticuloses.

Parmi les FACTEURS HÉRÉDITAIRES, dont l'ensemble forme le génotype, il existe d'abord des facteurs ethniques ou raciaux qui constituent un terrain favorable à certaines réti-

culoses et conditionnent la *prédisposition raciale*, qui a d'ailleurs été signalée aussi bien à l'origine d'autres maladies.

C'est ainsi que la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann a été tout d'abord décrite dans les pays scandinaves. Dès sa description, elle a paru beaucoup plus fréquente chez les races nordiques. A l'heure actuelle, son champ est plus étendu, mais elle prédomine toujours dans ces races.

Un exemple bien plus démonstratif nous est donné par certaines lipoïdoses, maladie de Gaucher et surtout maladies de Niemann-Pick et de Tay-Sachs. Ces affections paraissent frapper avec prédilection la race juive, en particulier les juifs de l'Europe centrale (Pologne), bien que quelques cas aient été décrits chez les aryens. Pagès rapproche ce fait du certain degré de résistance que présente cette même race vis-à-vis de la tuberculose, en se référant pour cela aux statistiques rappelées par Paraf. Cette interprétation met nettement en évidence l'importance du terrain pour modifier les germes, de même que l'interférence entre les facteurs externes et internes.

A côté de la prédisposition héréditaire raciale qui s'y exprime, quelques réticuloses présentent en plus un caractère familial et l'on peut alors parler d'*hérédité morbide*. C'est encore le cas des lipoïdoses précédentes. L'hérédité est soit directe, et alors il s'agit de maladie héréditaire, du type dominant ou récessif, soit simplement prédisposante, et alors la famille tarée présente des cas d'affections diverses, mais ayant quelques caractères communs. Dans leur étude généalogique sur la forme infantile de l'idiotie amaurotique familiale, Bertrand et van Bogaert mettent ainsi en évidence, chez les collatéraux ou ascendants du malade divers syndromes neuro-psychiatriques : dégénérescence grave, démence précoce, mélancolie anxieuse, épilepsie, etc... Il en est de même dans le cas de cholestérinose cérébrale récemment étudié par van Bogaert, Scherrer et Epstein.

Les FACTEURS ACQUIS, dont l'ensemble constitue le paratype, sont beaucoup plus variés. Certains ne sont pas individualisés avec précision, et sont même parfois rangés parmi les facteurs héréditaires.

Bergmann interprète par exemple la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann comme due à une infection tuberculeuse sur un terrain particulier, très résistant au bacille de Koch, tellement résistant qu'il détruirait immédiatement la tuberculine et rendrait ainsi négative la cuti-réaction (anergie positive de Jadassohn). L'alternance, chez un même individu, entre un terrain sensible au virus tuberculeux, et un terrain résistant, expliquerait la possibilité d'alternance entre des poussées tuberculeuses banales, avec allergie, et des poussées de Besnier-Boeck-Schaumann, avec anergie : l'agent resterait le même dans les deux cas, seul le terrain différencierait. Bergmann s'appuie surtout sur la constatation d'un Besnier-Boeck-Schaumann chez deux sœurs. Antérieurement d'ailleurs, Dressler avait fait la même constatation chez plusieurs des enfants d'une même famille. Le « terrain hyperergique particulier » serait dans ces cas familial, ce caractère familial provenant soit de l'hérédité, soit plus probablement des mêmes facteurs acquis.

Un facteur mieux connu et capable de jouer un rôle dans le déterminisme des réticuloses est représenté par le groupe des *carences vitaminiques* (1). On n'a pas lieu d'être surpris de leur intervention dans ce chapitre de la pathologie : on connaît en effet leur rôle dans la genèse d'une affection sanguine particulière, la maladie de Biermer, qui peut être considérée comme une érythroblastose par carence.

Quelques auteurs ont étudié l'action d'avitaminoses sur le système réticulo-histiocytaire. Babudieri (1936) a obtenu, chez le rat, l'apparition de cellules géantes du type Dustin-Weil, au cours d'un scorbut expérimental. D'une façon générale, d'après Babudieri et Perosa (1937), il existerait dans

(1) On s'étonnera peut-être de voir figurer les carences vitaminiques parmi les facteurs dits internes. Elles sont placées là car elles agissent par l'intermédiaire du terrain.

le scorbut expérimental une forte prolifération histiocyttaire, associée à une augmentation nette de l'hémocatérèse (destruction sanguine, hémolyse). Uotila et Simola (1938), ont repris cette étude d'une manière plus systématique, dans les avitaminoses A, B et C et dans l'hypervitaminose A. Leurs constatations sont les suivantes :

Avitaminose C : cellules de Kupffer plus petites, atrophie lymphatique, nombreux macrophages, forte érythrophagocytose.

Avitaminose B : cellules de Kupffer plus petites, tissu lymphatique clairsemé, atrophie réticulaire.

Avitaminose A : cellules de Kupffer plus grandes. Tendance à la formation de nodules autour des espaces portes. Hypertrophie de la pulpe rouge splénique. Forte atrophie du tissu lymphatique.

Hypervitaminose A : cellules de Kupffer grandes et bourrées d'inclusions soudanophiles. Hyperplasie massive du tissu lymphatique splénique, avec diminution de la masse réticulaire, mais les cellules réticulaires sont bourrées de substance soudanophile.

Ces auteurs concluent en définitive que la réaction hypertrophique et hyperplasique la plus marquée des éléments réticulo-histiocytaires apparaît dans l'avitaminose A. En ce qui concerne l'avitaminose C, leurs constatations sont en accord avec celles de Babudieri et Perosa.

Ces recherches font présumer que les carences vitaminiques peuvent jouer un rôle favorisant le développement des réticuloses.

2. FACTEURS EXTERNES

Malgré l'importance et le rôle parfois indéniable des facteurs internes, les recherches se sont surtout portées sur les facteurs externes, qui objectivent mieux la causalité simpliste vers laquelle l'esprit humain est naturellement tourné. La médecine, au moins celle d'il y a quelques années, exploitant à fond les larges espaces ouverts par la doctrine pastorienne, tendait à trouver un germe spécifique de chaque maladie. Cette méthode a conduit à de grandes décou-

vertes, mais il semble qu'ayant été exploitée à fond, elle n'ait presque plus rien à nous apprendre. Les recherches, de toutes façons, ne peuvent que gagner à s'orienter vers les interactions entre le terrain et le germe. Les microbes d'ailleurs n'apparaissent plus comme des espèces rigides, étroitement spécifiques, mais comme essentiellement modifiables dans leur morphologie, leur physiologie et leurs actions pathogènes.

Les facteurs externes se divisent en deux groupes : agents inanimés, physiques ou chimiques, et agents organisés, les microbes.

Les *agents physiques*, en particulier les rayons X, n'ont été que très peu étudiés dans le déterminisme des réticulopathies. Aussi seront-ils simplement mentionnés ici, l'avenir pouvant peut-être leur réserver un rôle beaucoup plus important.

Parmi les *agents chimiques*, diverses intoxications ont été soupçonnées. Notons d'ailleurs leur rôle important en pathologie sanguine. Quelques auteurs ont incriminé le *benzol* : par exemple dans le cas de myélose aleucémique mégacaryocytaire décrit par Firkét et Campos. On sait que ce corps peut produire des myéloses aplasiques ou des leucémies. Dans son cas de réticulose histiomonocytaire, Hørhold incrimine un *traitement arsenical* anti-syphilitique (néosalvarsan). Expérimentalement enfin, on connaît bien l'action des *saponines* qui provoquent une myélose mégacaryocytaire.

★ ★

Mais les recherches ont surtout porté sur l'action des germes pathogènes, sur une *étiologie infectieuse*. Les arguments en faveur d'une telle étiologie sont nombreux et d'ordre clinique (certaines réticuloses aiguës avec fièvre simulant une maladie infectieuse), expérimental ou spéculatif. De nombreux auteurs ont été frappés par l'apparition d'une réticulose à la suite d'une infection bien caractérisée. De mê-

me l'existence de réticulites infectieuses, c'est-à-dire d'infections avec atteinte prédominante des éléments réticulohistiocytaires, peut laisser penser que d'autres réticulopathies ont la même origine.

C'est ainsi que, pour beaucoup, les réticuloses aiguës, avec fièvre, sont d'origine infectieuse. Malheureusement, les germes mis en cause sont variables. En général, il s'agit de cocci : pneumocoques, staphylocoques, streptocoques, et leur nature ne paraît pas liée à une forme clinique particulière. Les partisans d'une étiologie infectieuse sont donc obligés d'admettre une origine multiple, non spécifique.

Ce fait pourrait paraître paradoxal. Il est admis sans explications par certains (Wyschegorodzewa, 1935). D'autres, au contraire, tentent de l'expliquer d'une façon ou d'une autre. Par exemple, Symeonidis (1935) pense à une action prédominante d'un terrain particulier, le terrain allergique. Dans le cas de réticulose histiomonocytaire qu'il a pu observer, il a constaté la présence de foyers fibrinoïdes, identiques à ceux que l'on décrit dans les affections allergiques (infiltrat du début du rhumatisme par exemple). Sa conclusion est que les réticuloses (au moins les réticuloses histiomonocytaires) sont la conséquence d'une agression microbienne quelconque sur un terrain prédisposé, présentant une « *hyperergie tissulaire* » (« pathergie » de Rössle). Sans vouloir prendre position pour ou contre cette théorie, il faut, cependant, souligner le rôle important que Symeonidis fait jouer au terrain. Seul le rôle de l'allergie reste discutable dans cette conception.

La théorie d'Uehlinger, émise avant la précédente (1930), n'est pas sujette à cette critique. Elle admet un terrain particulier, mais sans le définir. Le « *primum movens* » est ici encore infectieux, mais la physionomie spéciale de la maladie est déterminée par des facteurs internes.

Bien qu'il n'existe pas de relations étroites entre un agent infectieux et une forme de réticulose, les auteurs se sont efforcés cependant, dans chaque cas, de mettre en évidence comme agent causal un germe provoquant des lésions histologiques comparables à celles qu'ils observent. Par exemple, on incrimine plutôt, dans l'étiologie des réticuloses histiomonocytaires, des germes tels que les pyogènes banaux qui déterminent des réticulites histiomonocytaires. De même, on tient plutôt pour responsables des réticuloses nodulaires certains des germes qui provoquent les réticulites nodulaires (tuberculose, syphilis, lèpre, maladie de Nicolas et Favre), d'où certaines théories : origine tuberculeuse du Hodgkin, origine tuberculeuse ou lépreuse (Rabello et Reenstierna) du Besnier-Boeck-Schaumann, etc.

Cependant, il ne semble pas que ce soit là un bon terrain d'appréciation : on sait, en effet, que des germes provoquant des lésions nodulaires peuvent, dans certains cas, déterminer des lésions inflammatoires banales. Le virus tuberculeux en est un bon exemple, comme on le verra plus loin.

Enfin, il est un autre groupe de germes qui ont été, eux aussi, incriminés. Ce sont les virus cytotropes agissant sur les éléments sanguins, ou *virus hémotropes*. Oberling s'est fait le défenseur de cette théorie en se basant sur ses expériences relatives à la leucémie des poules. Il part avec justesse de l'assimilation que l'on peut faire entre la leucémie, affection sanguine, proliférative et anaplasiante, et la réticulose histiomonocytaire, affection elle aussi proliférative et anaplasiante, mais atteignant les éléments réticulo-histiocytaires. Chez la poule, la leucémie est transmissible et due à un virus filtrant. Or, avec le même virus, Oberling obtient des aspects de réticulose histiomonocytaire.

Cette théorie a l'avantage incontestable de rapprocher sur le plan étiologique des affections qui se rapprochent déjà par leur allure générale. Elle permet de plus de

rattacher cet ensemble aux maladies hyperplasiantes par virus hémotropes, aux néoplasmes infectieux à virus fil-trants, que l'on observe chez certains animaux. Cette ana-logie entre leucémies et cancer avait déjà été faite sur un autre plan.

Mais cette étiologie s'applique-t-elle aux réticuloses hu-maines ? Jusqu'à présent, personne n'a démontré la na-ture infectieuse des leucémies humaines qui paraissent en cela bien différentes de celles des poules ou des sou-ris. D'autre part, elle n'expliquerait pas la constatation, rare il est vrai, de certains germes présents dans le sang au cours de réticuloses, à moins de les interpréter comme des microbes de sortie, ce qui ne fait que compliquer en-core la question.

L'étiologie des réticuloses reste donc encore très obscure. Y a-t-il une étiologie identique pour toutes les formes, ou au contraire, des étiologies multiples ? La seconde inter-prétation paraît être la plus vraisemblable. Cependant, certains facteurs dominant et se retrouvent dans la plupart des cas. Parmi ceux-ci, le rôle du virus tuberculeux paraît fondamental. Nous allons l'étudier maintenant.

3. ROLE DU VIRUS TUBERCULEUX

Ce problème énorme, dont la discussion complète dépasserait le cadre de ce modeste aperçu, a été posé par de nombreux chercheurs, à propos de presque toutes les ré-ticuloses. Mais c'est, avant tout, la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann et la maladie de Hodgkin qui ont four-ni le thème de ce débat.

Nous n'en donnerons ici qu'une vue générale, sans entrer dans le détail, et en groupant toutes les discussions qui se sont instituées à propos de chaque cas particulier. Il est en effet beaucoup plus fructueux d'envisager ce problème à la fois pour toutes les réticuloses.

Cette étude sera divisée en quatre parties, les trois premières étant consacrées aux faits, la dernière aux interprétations :

- Mise en évidence d'un facteur tuberculeux dans certaines réticuloses;
- Associations de réticuloses et de lésions tuberculeuses;
- Les lésions réticulo-histiocytaires d'origine tuberculeuse;
- Interprétation.

A. — RECHERCHE D'UNE ÉTIOLOGIE TUBERCULEUSE

Soit une réticulose. Quels sont les arguments en faveur d'une origine tuberculeuse dans ce cas particulier ? Voilà comment se pose la question. Ces arguments sont de quatre ordres : histologique, bactériologique, expérimental et humoral.

1° *Critères histologiques.*

Sans tenir compte évidemment des cas où s'associent des lésions tuberculeuses et une réticulose, il est cependant certaines formes de réticuloses qui présentent des aspects histologiques rappelant la tuberculose, de près ou de loin.

Dans la granulomatose et plus fréquemment dans la réticulose histiomonocytaire, on peut rencontrer des cellules multinucléées qui rappellent grossièrement les cellules de Langhans. Ce sont de grands plasmodes à noyaux en couronne, mais qui ne sont pas entourés d'éléments épithélioïdes et qui ne présentent pas de centre caséifié. L'analogie n'est que superficielle.

Parfois, dans les angio-réticuloses (maladies de Kaposi ou de Schamberg), on retrouve de tels éléments autour des vaisseaux. L'analogie est alors plus poussée. La cellule est plus typiquement langhansienne, et se trouve parfois entourée d'une couronne épithélioïde.

Mais l'analogie la plus surprenante, qui n'a pas manqué de frapper nombre d'auteurs, apparaît incontestablement

dans la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann : infiltrats en nodules ou noyaux épithélioïdes, présentant parfois en leur centre de typiques cellules de Langhans (voir les figures 23 et 54 de Pautrier). Aussi tous les auteurs qui se sont occupés de cette affection, n'ont-ils pas manqué, au moins lors de leurs premiers contacts, de se rallier à l'origine tuberculeuse. Il existe cependant quelques différences, dont l'une très importante, ainsi que le fait remarquer Pautrier : l'absence de toute caséification au centre des cellules géantes.

Bien que partisan de l'origine tuberculeuse (sensu lato !) de la maladie de B. B. S. et de bien d'autres réticuloses, je ne crois pas que le terrain histologique puisse servir de base à ce débat. Les critères histologiques n'ont pas une grosse valeur. Ce n'est pas parce que les lésions du Hodgkin sont « moins tuberculoïdes » que celles du B. B. S. que cette première affection doit être considérée comme plus éloignée de la tuberculose que la seconde. Les partisans de l'origine tuberculeuse du BBS devraient abandonner ce terrain histologique qui donne prise à trop de critiques. Leurs arguments se retourneront contre eux.

La structure tuberculoïde se retrouve dans toutes les inflammations nodulaires, dans de nombreuses affections qui n'ont rien à voir avec la tuberculose : syphilis, lèpre, maladie de Nicolas et Favre, parfois leishmaniose. On connaît toutes les confusions qu'a créées en dermatologie l'emploi du terme de « tuberculide », basé sur des constatations histologiques, mais qui impliquait une étiologie univoque.

Laissons de côté ces arguments, qui ne sauraient être décisifs.

2° Critères bactériologiques.

Ici, les avis des divers auteurs et leurs constatations sont très discutés et très disparates. Il est donc difficile de se faire une idée d'ensemble.

Le bacille de Koch lui-même a été rarement mis en évidence dans les tissus au cours de réticuloses. Dans la maladie de Hodgkin, certains auteurs (Sternberg entre autres) le signalent à l'examen direct. Dans la maladie de B.B.S. on connaît le cas de Kyrle qui aurait trouvé des bacilles abondants dans une lésion très jeune (au 10^e jour) non encore spécifique, mais formée seulement d'un infiltrat lympho-histiocytaire banal. Quand les lésions épithélioïdes ont fait leur apparition (36^e jour), les bacilles ont disparu.

Récemment, Lagrange a décrit une « dystrophie lacunaire gommeuse des os du crâne » paraissant se rapporter aux formes osseuses de la réticulose histiomonocytaire, avec présence de bacilles à l'examen histologique et inoculation au cobaye positive.

On peut rapprocher du bacille de Koch les bacilles acido-résistants décrits par Busny dans les tissus granulomateux ou mycosiques et par Hugonot et Sohier dans une rate de myélose mégacaryocytaire.

On a décrit d'autre part des germes non acido-résistants mais qui feraient partie du cycle du virus tuberculeux. Ce sont par exemple les granules mis en évidence par Fraenkel et Much dans les tissus granulomateux au moyen d'une technique particulière (traitement par l'antiformine). De même Schaumann isola par culture de ganglions envahis par la granulomatose bénigne, des formes non acido-résistantes et pléomorphes qui pourraient faire partie du cycle tuberculeux et expliqueraient l'anergie, car elles n'auraient pas d'action allergisante.

On peut encore rapprocher de ces formes le *Corynebacterium Hodgkini*, qui, selon Fejgin et Plonskier ferait aussi partie du cycle du virus tuberculeux.

Dans l'interprétation de ces faits, comme pour les précédents, il est nécessaire d'être d'une extrême prudence, vu la diversité des résultats obtenus. Peut-être cette diversité ne doit-elle pas surprendre, si l'on pense aux remaniements actuels de nos connaissances sur le virus tuberculeux, son cycle et son action dans l'organisme.

Quoi qu'il en soit, ces arguments bactériologiques ne peuvent pas être considérés comme satisfaisants pour l'esprit. Ils prêtent à critique. En effet *la constatation du bacille de Koch ou d'une forme de son cycle dans les tissus n'est ni un argument nécessaire, ni un argument suffisant*. Je m'explique : 1° On peut très bien admettre qu'une affection à longue chaîne causale soit déclenchée par le virus tuberculeux sans qu'on le trouve dans l'organisme (paratuberculose de Pagès). La maladie n'est qu'une trace de son passage. Il n'est donc pas nécessaire pour admettre cette étiologie de retrouver le germe. 2° La présence de virus tuberculeux ne signifie pas que l'affection soit liée à cette présence. On connaît en effet l'importance, surtout dans le tissu réticulo-histiocytaire, du microbisme latent. La constatation d'un germe n'est donc pas suffisante pour faire la preuve étiologique.

En définitive, aucune conclusion ferme ne s'impose, et l'on doit admettre, comme Weismann-Netter, Oumansky et Delarue l'ont fait à propos du Hodgkin, que ces critères bactériologiques ne sont pas convaincants.

3° Critères expérimentaux.

L'inoculation à des animaux d'un tissu lésé par une tuberculose provoque-t-elle l'apparition d'une tuberculose ? C'est la question qui va être maintenant envisagée.

Ici aussi l'interprétation est difficile et les mêmes remarques s'imposent, quoique plus atténuées. La tuberculisaton d'un animal n'est pas nécessaire pour prouver une étiologie tuberculeuse pour les mêmes raisons que précédemment. Mais elle a de fortes chances d'être suffisante, l'inoculation positive signant la virulence du germe. D'autre part, quand il s'agit de formes atypiques du virus tuberculeux, le passage d'animal à animal peut permettre un retour à la forme acido-alcool-résistante typique.

Les résultats des inoculations sont d'ailleurs assez variés. Rarement apparaît une tuberculose typique. Le plus souvent il s'agit de formes lentes, à évolution très longue, par-

fois curables, mais signées par les lésions histologiques et la présence de bacilles typiques. Parfois enfin, l'animal se cachectise et meurt au bout de quelques mois sans présenter aucune lésion appréciable. Quelques auteurs ont rapproché ce mode d'évolution de l'infection par l'ultra-virus tuberculeux.

Je n'insisterai pas sur les résultats obtenus à partir de tissus granulomateux. On les trouvera exposés en détail dans le rapport de Weissmann-Netter, Oumansky et Delarue. Il suffit de signaler la *fréquence des inoculations positives au cours du Hodgkin*, fréquence qui serait accrue par activation du virus tuberculeux au moyen de l'acide lactique (Fraenkel et Much).

Les résultats sont plus décevants dans le Besnier-Boeck-Schaumann, ainsi que l'indiquent les revues récentes de Chanial et de Pautrier. Quelques inoculations positives ont été signalées, souvent par des passages en séries (Ramel).

Loederich, Saenz et Mamou ont obtenu une tuberculisation lente du cobaye par inoculation d'un ganglion inguinal d'un cas de maladie de Chauffard-Still.

Je voudrais surtout insister ici sur *les données de l'inoculation au cours de la réticulose histiomonocytaire*. A ma connaissance elle n'a été tentée que dans le cas de Bonne et Lodder et mon premier cas (forme hépatosplénique). Dans celui-ci un seul cobaye avait été inoculé par un fragment de ganglion biopsié. Il est mort en quarante jours sans présenter de lésions particulières.

Beaucoup plus intéressant est le cas de Bonne et Lodder qui a été étudié d'une façon parfaite.

L'inoculation a été faite avec des fragments de surrénales et de tumeur nasale à trois singes (sous la peau) et à trois cobayes (sous la peau et dans le péritoine). Voici les résultats:

Singe 1 : 2 mois 1/2 après, apparition d'une petite tumeur au point d'inoculation. L'animal est sacrifié. On constate la présence dans cette petite tumeur de nombreux bacilles à granulations acido-résistantes. Le foie et la rate présentent des tubercules avec BK typiques.

Singe 2 : meurt 9 mois 1/2 après l'inoculation, sans présenter de lésions caractéristiques.

Singe 3 : 8 mois après, apparition d'une petite tumeur au point d'injection, avec adénopathies. La biopsie d'un fragment de tumeur et d'un ganglion montre des lésions tuberculeuses typiques (cellules géantes, caséification avec BK). Un ganglion est inoculé à 2 cobayes qui meurent en 2 et 3 mois de tuberculose généralisée. Deux mois après cette biopsie le singe est sacrifié et présente des lésions de tuberculose généralisée, confirmée d'ailleurs par de nouvelles inoculations à d'autres singes.

Cobaye 1 : meurt 1 an après l'inoculation, de tuberculose généralisée.

Cobayes 2 et 3 : meurent 1 mois après l'inoculation sans présenter de lésions caractéristiques.

A signaler que les coupes de ce malade ne présentaient pas de bacilles acido-résistants.

4° *Critères humoraux.*

Les réactions de fixation n'ont été que peu étudiées. Dans la maladie de Hodgkin, Weismann-Netter a trouvé la réaction de Besredka positive dans 2 cas sur 8. La réaction de Vernes à la résorcine donne généralement des chiffres très élevés, aux environs de 70 à 120 (Weissmann-Netter, Huguenin et Foulon). Dans un cas de Besnier-Boeck-Schaumann, Weissenbach trouve la réaction de Besredka par deux fois positive, alors que la réaction de fixation à l'antigène méthylique était négative et que la réaction Vernes-résorcine se chiffrait par 7. Stewart et Doane, essayant la fixation des antigènes phosphatiques d'Anderson, la trouvent positive chez des tuberculeux et chez les hodgkiniens, négative au contraire au cours de leucémies, de lymphomatoses aleucémiques et de néoplasies ganglionnaires.

Mais la réaction de beaucoup la plus intéressante est la *cuti-réaction à la tuberculine* (réaction de von Pirquet) associée à l'*intradermo-réaction* (réaction de Mantoux). Ces deux réactions mettent en évidence, par leur positivité, l'allergie de l'organisme par rapport à la tuberculine, cet état d'allergie s'opposant aux états d'anallergie où elles sont négatives. Il existe d'ailleurs des degrés dans l'allergie, degrés qui s'expriment par les trois combinaisons suivantes de ces réactions :

Pirquet et Mantoux négatifs : anallergie ;

Pirquet négatif, Mantoux positif (dissociation) : allergie légère ;

Pirquet et Mantoux positifs : allergie.

D'une façon générale, au cours des réticuloses, on constate une *tendance à l'anallergie* qui se marque par la fréquence des Pirquet et Mantoux négatifs et par la fréquence de la dissociation.

Cette tendance à l'anallergie a été signalée dans les cas les plus divers, mais on l'a surtout étudiée dans le Hodgkin et le Besnier-Bœck-Schaumann. Elle existe cependant dans d'autres cas : réticulose histiomonocytaire (mes observations), maladie de Kaposi (cas de Sézary, Bolgert et Horeau), mycosis (Kuznitzki, Rosenthal et Martenstein cités par Ramel), maladie de Chauffard-Still ⁽¹⁾ (voir Barnay).

Ce sont Reed, Scheer et Symmonds (1923), puis Bastai (1924), qui ont signalé les premiers l'habituelle négativité de la cuti-réaction dans le Hodgkin. Leurs travaux ont été par la suite confirmés par bien d'autres, et plus particulièrement en France par Weissmann-Netter et par Huguenin et Foulon. L'intra-dermo-réaction est plus souvent positive, la dissociation est donc fréquente. Cette anallergie se retrouve même dans les cas où il existe une tuberculose associée.

Mais la fréquence de l'anallergie a surtout attiré l'attention dans le Besnier-Bœck-Schaumann. Pour Schaumann elle est de règle et fait partie de la définition même de la maladie. D'autres auteurs lui trouvent une fréquence moins grande. Pautrier relève parmi les cas signalés dans la littérature, 30 cas avec allergie et 57 cas sans allergie. Weissenbach signale un cas où Pirquet et Mantoux sont restés négatifs même après deux injections sous-cutanées de BCG pratiquées à six mois d'intervalle.

Quoi qu'il en soit, on note donc, chez l'adulte, une tendance nette à l'anallergie au cours des réticuloses, alors qu'à l'état normal presque tous les adultes de nos villes sont allergiques. Comment peut-on interpréter ce phénomène ?

Les auteurs se rangent à deux hypothèses différentes d'où ils tirent argument pour rejeter ou pour admettre l'étiologie tuberculeuse :

1° *Anallergie sans rapports avec une étiologie tuberculeuse.*— Les réticuloses seraient, comme tant d'autres affections, des maladies anergisantes. Elles le seraient même

(1) Ce cas est moins intéressant car l'anallergie peut être alors attribuée au jeune âge des malades.

plus que les autres puisqu'elles lèsent le système réticulo-histiocytaire, siège de la réaction inflammatoire à la tuberculine (hypothèse de Huguenin et Foulon, émise à propos du Hodgkin, et reprise à propos du B.B.S. par Pautrier). L'anallergie serait donc dans ce cas une *anergie banale*.

Cette hypothèse a contre elle trois faits :

1. Les travaux de Thomoff ont montré que ni la splénectomie, ni le blocage, ni les deux associés ne diminuent l'allergie bien que le système réticulo-histiocytaire soit amoindri (1).

2. Elle n'explique pas le cas de Schaumann (1924) où une tuberculose et un B.B.S. étant associés, quand la tuberculose s'est développée l'allergie est apparue et les lésions du B.B.S. ont régressé. Il y a là quelque chose d'assez singulier qui sera examiné plus loin.

3. Nous connaissons les dangers d'une contamination tuberculeuse au cours d'une maladie anergisante (rougeole par exemple). Les malades atteints de réticuloses anergisantes, en particulier ceux qui présentent un B.B.S. pulmonaire et qui font souvent des séjours en sanatoria, milieux contaminés, devraient présenter très souvent des tuberculoses graves et rapides. Si l'anallergie était une simple anergie tous les malades atteints de réticulose devraient mourir de tuberculose puisqu'ils sont en état chronique de réceptivité ! Or il n'en est rien. Les associations sont fréquentes mais la tuberculose est le plus souvent torpide et ne présente pas l'allure accélérée qu'elle prend chez les sujets anergiques, les noirs par exemple.

2° *Anallergie en rapport avec une étiologie tuberculeuse.*

— Dans cette conception, l'anallergie n'est plus comme précédemment, une anergie réceptive, mais indique au contraire un haut degré d'immunité de l'organisme vis-à-vis de la tuberculose. C'est là la théorie de l'« *anergie positive* » de J. Jadassohn, reprise ensuite par Martenstein, et par W.

(1) Les recherches antérieures de Paraf tendaient à prouver le contraire. Mais, de toutes façons, Paraf soulignait que l'atteinte réticulo-histiocytaire entraînait une moindre résistance à l'infection tuberculeuse, ce que l'on ne constate pas dans les réticuloses.

Jadassohn. Il vaudrait d'ailleurs mieux employer les termes plus justes d'*anallergie positive*, ou d'*anallergie par hyperergie* (1), l'anergie étant une anallergie négative.

Selon ces auteurs, l'anallergie positive marquerait une immunité véritable, bien plus forte que celle qui est conférée par l'allergie. Le problème tant discuté des rapports entre immunité et allergie serait ainsi éclairé par cette notion nouvelle. L'anallergie positive serait due à la présence dans le plasma des malades de « substances empêchantes » vis-à-vis de la cuti-réaction, d'*anticutines*. Et c'est malheureusement là le point faible de cette théorie séduisante, les anticutines, constatées par certains auteurs (Pickert et Löwenstein), n'ayant pas été retrouvées par d'autres. Il semble que leur existence ne soit qu'un mythe.

Que vaut donc en définitive la théorie de l'anallergie positive, devant cette faillite des anticutines ? A notre avis elle ne s'en trouve pas ruinée. En effet, dans un conflit antigène-anticorps, trois éventualités peuvent être envisagées :

1. La pénétration immédiate de l'antigène sans réaction de l'organisme ;
2. Le conflit qui s'extériorise ;
3. La destruction immédiate de l'antigène.

Dans l'épiderme, ces 3 éventualités se traduiraient par trois réponses à la cuti-réaction :

1. Cuti négative par anergie (anallergie négative) ;
2. Cuti positive par conflit (allergie) ;
3. Cuti négative par hyperergie (anallergie positive).

Ces trois éventualités permettent d'expliquer les différences qui existent entre les divers types de cuti- ou d'intra-dermo-réactions. Par exemple la réaction de Schick négative signe une immunité (éventualité n° 3) alors que sa positivité signe une réceptivité. Dans la diphtérie l'hyperergie, l'anallergie positive, c'est-à-dire l'immunité, s'ac-

(1) Une action à peu près comparable se rencontre dans la sérologie de la syphilis. C'est le phénomène dit « de zone » (voir l'article récent de Demanche, *Paris Médical*, 10 janvier 1942) où des sérums de syphilitiques en pleine efflorescence ne flocculent pas (*sérums hyperpositifs*), alors que la réaction apparaît si on les dilue.

quiert facilement. Au contraire, dans le cas des réactions à la tuberculine, les éventualité 1 et 2 sont les plus fréquentes, la troisième étant beaucoup plus rare.

Nous admettrons donc en définitive que l'*anallergie des réticuloses* signe une *étiologie tuberculeuse* et un *terrain hyperergique spécial*. Nous verrons plus loin combien cette hypothèse est fructueuse.

On peut aussi interpréter l'anallergie d'une façon un peu différente, mais qui aboutit en définitive au même résultat. Cette interprétation donne un plus grand rôle encore au terrain. On pourrait en effet concevoir un terrain spécial empêchant le virus tuberculeux de se développer sous sa forme habituelle antigénique et allergisante. Le virus se développerait sous une autre forme (bactéries de Schaumann, *Corynebacterium*, etc...). Des surinfections ultérieures par le bacille seraient possibles, mais sans conférer l'allergie, puisque le microbe se transformerait en formes non allergisantes. Dans cette explication l'anallergie serait bien négative, mais due à une *déviation microbienne*.

Ces deux théories, très proches l'une de l'autre et qui cadrent avec les mêmes faits (par exemple : impossibilité au cours des réticuloses d'allergiser par le B.C.G.) peuvent d'ailleurs se confondre si l'on admet un terrain à la fois hyperergique pour la tuberculine et « déviant » les bacilles tuberculeux. Cette conception nous conduira, dans les pages qui vont suivre, à celle de métatuberculose développée par Pagès.

B. — LES ASSOCIATIONS DE RÉTICULOSES ET DE LÉSIONS TUBERCULEUSES

Pour étayer l'hypothèse d'une origine tuberculeuse des réticuloses, certains de ses protagonistes se sont basés surtout sur la fréquence des associations. C'est là évidemment un argument, mais qui est loin de valoir le précédent. La tuberculose, quelle que soit sa localisation, est en effet une affection tellement répandue que ses associations n'offrent

pas une très grande valeur spéculative. A mon avis, il est beaucoup plus intéressant d'étudier, non le pourcentage d'associations, mais l'action réciproque des deux affections l'une sur l'autre.

Là aussi, les études ont porté principalement sur les maladies de Hodgkin et de B.B.S. Cependant, Epstein, sur 30 cas de maladie de Gaucher, en signale 7 associés avec des lésions tuberculeuses, soit 20%. Il pense à une action causale, une « toxine tuberculeuse » particulière agissant sur le système réticulo-histiocytaire. D'autre part, Ramel a signalé récemment un cas de mycosis fongoïde associé à des manifestations tuberculeuses pulmonaires et rénales. L'association entre tuberculose et réticulose histiomonocytaire se rencontre aussi dans un cas, celui de Nienhuis.

Nous avons vu, dans l'étude de la myélose aleucémique mégacaryocytaire la fréquence avec laquelle cette affection s'associe à la tuberculose. De nombreux cas en ont été rapportés, et même l'un des premiers connus (Donhauser 1908).

Au cours de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann quelques associations ont été signalées. Schaumann rapporte trois cas où une tuberculose typique se développait alors que les lésions sarcoïdiques régressaient et que la cuti-réaction devenait positive. Un cas de Bonnevie est analogue : des sarcoïdes et des lésions pulmonaires et osseuses régressèrent alors qu'une tuberculose vertébrale et uro-génitale se développait.

De même, Pruvost, Hautefeuille, Canetti et Mobileau ont publié récemment un cas où la guérison du B.B.S. coïncidait avec l'apparition d'un abcès froid tuberculeux dorso-lombaire.

Il est de même fréquent de noter l'association entre des lésions tuberculeuses et une maladie de Hodgkin. Cette coexistence fut d'ailleurs la base des premières discussions sur l'étiologie tuberculeuse des réticuloses. Les premières statistiques furent celles de Sternberg (8 cas sur 18), de Ziegler (25 %) et de Terplan et Mittelbach (8 cas sur 29). A l'heure actuelle, il n'est pas rare de voir figurer dans les

périodiques ou les comptes rendus de Sociétés savantes des observations de cet ordre (voir les thèses de Colrat, de Prieur, de Balde, de Zimmern, de Galle, de Singla, les communications de Laubry et Marchal, de Loeper, etc...).

Les influences réciproques de la réticulose et de la tuberculose sont particulièrement intéressantes. Dans cette étude, les maladies de Hodgkin et de B.B.S. ne donnent d'ailleurs pas les mêmes résultats.

Un fait qui a été noté dans les cinq observations précédemment citées de tuberculose et de B.B.S. est la disparition des lésions sarcoïdiques lors du développement de la tuberculose, ce fait coïncidant d'ailleurs avec l'apparition d'une allergie. Un des cas de Schaumann est particulièrement intéressant : après l'apparition d'un abcès tuberculeux des parties molles présternales, l'allergie s'installe et le lupus pernio disparut ; puis, après l'extirpation de l'abcès, la réaction à la tuberculine redevint négative et le lupus pernio se reproduisit. Ce balancement traduit un antagonisme solide entre les deux affections, ainsi que l'impossibilité du B.B.S. de se développer sur un terrain allergique.

Dans la maladie de Hodgkin, l'antagonisme ne se manifeste pas. On trouve fréquemment en même temps chez un individu des lésions tuberculeuses et des lésions granulomateuses, parfois dans un même organe et côte à côte. La cuti-réaction reste en général négative : l'anallergie du Hodgkin paraît plus forte que celle du B.B.S. D'autre part la tuberculose associée prend rarement l'évolution rapide que l'on s'attendrait à trouver chez des sujets anergiques. Au contraire elle est plutôt torpide et, dans la majorité des cas, les malades meurent de Hodgkin et non de tuberculose.

Tous ces faits s'expliqueront par les interprétations qui seront développées plus loin.

C. — LÉSIONS RÉTICULO-HISTIOCYTAIRES DANS LA TUBERCULOSE

Nous avons jusqu'ici retenu les raisons qui semblent dénoncer l'intervention du virus tuberculeux au cours de réticuloses, en remontant des lésions à l'agent responsable. Le

paragraphe actuel sera consacré à l'étude inverse, à une « recherche pathogénique descendante » : nous essayerons de voir si l'on retrouve, avec un point de départ incontestablement tuberculeux, des lésions analogues à celles des réticuloses.

1° Réactions cellulaires dans la tuberculose expérimentale.

Quelles sont les principales réactions cellulaires dans la tuberculose ? Quel est le rôle exact du système réticulo-histiocytaire ? Voici des questions auxquelles nous allons maintenant répondre.

Ainsi que le montrent les travaux de Borrel (1893) l'injection intra-veineuse à un animal neuf de bacilles tuberculeux déclenche l'apparition successive des trois séries suivantes de réactions cellulaires :

1. Immédiatement après l'injection, apparaît un *afflux de polynucléaires* qui phagocytent les bacilles, mais sans les détruire. Ces éléments bourrés de bacilles peuvent rester dans la circulation et ainsi transporter les germes vers d'autres régions (bactériopexie circulante de Fiessinger).

2. Dès la fin du second jour, les *éléments réticulo-histiocytaires se modifient*. Leur réaction s'exprime par la prolifération des histiocytes tissulaires et par une monocytose sanguine. Les polynucléaires bourrés de bacilles sont à ce moment à peu près désintégrés. Leurs restes bacillifères sont phagocytés à leur tour par les monocytes. C'est cette *phagocytose monocyttaire* qui est à la base de la formation des cellules géantes. Celles-ci se forment soit par juxtaposition d'histiocytes et de monocytes (Borrel), soit par multiplication des noyaux du monocyte initial (Hollande). Ainsi se constitue la cellule de Langhans, puis le follicule tuberculeux.

3. Vers le vingtième jour apparaît le ramollissement cen-

(1) Les choses se déroulent de la même façon si l'animal est allergique, mais les différentes réactions apparaissent beaucoup plus rapidement.

tral du follicule, avec *formation de caséum* où se multiplient les bacilles. La caséification s'accompagne d'un nouvel afflux de polynucléaires à la périphérie du tubercule. Ceux-ci peuvent phagocyter à nouveau les bacilles et, par leur migration, propager l'infection (Albert-Weil).

Nous voyons ainsi la succession, puis la superposition de deux réactions, l'une *myéloïde* (polynucléaires), l'autre *réticulo-histiocytaire*. Leur rôle respectif a été étudié de différentes façons :

Le rôle des *polynucléaires* apparaît plutôt comme inutile et même nocif. Les bacilles les détruisent rapidement, alors que les monocytes résistent davantage. D'autre part ces mêmes polynucléaires, en transportant les bacilles d'un point à un autre, tendent à généraliser l'infection. Aussi « il y a donc un très grand intérêt à permettre l'entrée en scène aussi précoce que possible des macrophages » (Albert-Weil). Madeleine essaya d'empêcher l'action des polynucléaires par des injections intra-veineuses préalables de staphylocoques tués ou de spores d'*Aspergillus* (expériences de *dérivation des polynucléaires*). Les résultats furent les suivants : histologiquement, disparition de l'afflux de polynucléaires au niveau des poumons et action plus rapide des macrophages, cliniquement, survie plus longue des animaux ainsi traités. Ce rôle des polynucléaires paraît ainsi bien démontré.

Inversement, le rôle des éléments *réticulo-histiocytaires* est bien un rôle de défense. Ce sont eux qui arrivent, non pas à détruire, mais à endiguer dans une certaine mesure les bacilles. C'est par leur intervention que se réalise chez l'homme la symbiose tuberculeuse. Expérimentalement, leur stimulation augmente la survie des animaux, leur inhibition (par blocage) la diminue (Nasta; Popper et Raileanu). Aussi ce rôle est-il admis par la majorité des auteurs (Albert-Weil 1931; Alföldy, von Bernath et Engelmayer 1936; Ibiapina 1940).

2° Déterminisme des réactions cellulaires.

Un fait fondamental qui doit être immédiatement mis en évidence est que les réactions histiocytaires spécifiques (cellules épithélioïdes, cellules géantes, follicules) ne sont pas strictement l'apanage du bacille tuberculeux vivant. *Les mêmes lésions apparaissent après injection de bacilles morts* (Koch, Amell-Sans). Elles ne sont donc pas dues à l'activité des bacilles eux-mêmes, à leurs produits de métabolisme (exotoxines) mais à leurs constituants intimes (endotoxines).

Auclair et Paris montrèrent que ces mêmes lésions spécifiques pouvaient être provoquées par des extraits de BK, par leur *fraction lipidique* (éthéro-bacilline et chloroformo-bacilline). Mais c'est surtout aux travaux de Sabin, Doan et Forkner, basés sur ceux d'Anderson, que nous devons nos connaissances sur le déterminisme des lésions tuberculeuses spécifiques.

Anderson mit au point en 1927, une technique d'extraction des fractions lipoidiques du BK, technique d'ailleurs très complexe, puisqu'elle ne distinguait pas moins de 8 fractions. Parmi celles-ci, quatre nous intéressent particulièrement :

Fractions A₃ et A₄ (identiques) : Phosphatides solubles dans l'alcool-éther et précipités par l'acétone. Contiennent 66,5 % d'acides gras parmi lesquels prédominent l'acide palmitique (26,6 %) et l'acide phtioïque (22,8 %).

Fraction A₅ : graisses complexes solubles dans l'alcool. Contient des esters d'un alcool à poids moléculaire élevé⁽¹⁾ et des acides gras libres, soit solides (palmitique et tuberculostéarique), soit liquides (linoléique et phtioïque).

Fraction A₆ : Cires, insolubles dans l'alcool-éther, solubles dans le chloroforme et contenant aussi une quantité assez forte d'acide phtioïque.

D'après les travaux de Sabin, Doan et Forkner, les fractions A₃, A₄ et A₆ provoqueraient l'apparition de cellules épithélioïdes en grand nombre avec tubercules⁽²⁾. Les cellules type Langhans apparaîtraient surtout avec A₃, A₄ ; au contraire A₆ donnerait des

(1) Anderson et Newmann ont dénommé cet alcool le phtiocol et lui ont reconnu une structure voisine de celle de la vitamine K (à noyau de naphtoquinone).

(2) Les résultats de Sabin, Doan et Forkner ont été ultérieurement confirmés par Roulet (1935).

cellules géantes du type de « cellule géante à corps étrangers ».

Deux particularités sont en outre à noter :

— la première injection provoque un afflux polynucléaire, mais qui ne se répète pas par d'autres injections,

— pour obtenir une caséification des lésions, il faut des injections répétées de ces substances.

Au contraire, la fraction A₅ donne une réaction moins intense, mais constituée exclusivement de cellules épithélioïdes.

		Pouvoir allergisant	Réaction polynu- cléaire et macro- phagie	Réactions spécifiques				
				Cellules épithé- lioïdes	Cellules géantes	Tuber- cules	Caséifi- cation	
BK morts		++	++	++	++	++	++	
Fractions	Protéique .	+	++	0	0	0	0	
	Polysaccha- ridique ..	0	++	0	0	0	0	
	lipodique (Anderson)	A ₃ A ₄	0	+	++	++ type Langhans (spécifique)	++	+
		A ₆ ...	0	+	+	+ type " cellule à corps étrangers " (non spéci- fique)	+	+
		A ₅ ...	0	+	+	0	0	0
			Réaction renouvelable				Après plusieurs injections	

TABLEAU X

Réactions cellulaires aux divers constituants du BK

Mais il existe d'autres substances extraites des bacilles tuberculeux. Ce sont les *fractions protéiques* et *polysaccharidiques* dont on peut rapprocher la tuberculine brute. Leur action a été étudiée par Sabin, Doan et Forker et par Le Guyon et Albert-Weil. Les réactions cellulaires ne sont en rien spécifiques : ces fractions provoquent seulement un afflux leucocytaire considérable avec destruction des polynucléaires qui sont par la suite phagocytés. L'afflux se répète à chaque injection.

En définitive, les résultats sont les suivants (voir tableau X) :

- réaction polynucléaire surtout intense avec les fractions protéiques et polysaccharidiques ;
- réaction histiocytaire spécifique provoquée uniquement par les fractions lipoïdiques.

Parmi ces dernières, *l'acide phtioïque* semble provoquer *seulement l'apparition de cellules épithélioïdes*. Les cellules géantes et la caséification n'apparaissent que sous l'influence de substances plus complexes (A₂, A₄, A₆).

Nous verrons plus loin l'importance de ces constatations, mais l'on peut faire remarquer tout de suite l'analogie entre la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann et l'apparition, *sans allergie*, de cellules épithélioïdes isolées (A₅) ou avec quelques cellules géantes (A₃, A₄) (fig. 50).

3° Lésions atypiques rappelant les réticuloses.

En dehors des lésions spécifiques, la tuberculose peut provoquer des modifications mésenchymateuses très riches. Pour n'en donner qu'un exemple, je citerai les *réactions myéloïdes tuberculeuses* qui sont bien connues depuis les classiques expériences de Dominici et Rubens-Duval (1900) et qui ont été depuis étudiées bien des fois (Houcke 1928, Geissler et Wurm 1939).

Dans le domaine réticulo-histiocytaire, ces modifications atypiques n'ont été que plus rarement signalées. Nous en connaissons cependant les cas de Schittenhelm et de Marchal, Brun, Lemoine et Bloch-Michel.

Schiffenhelm (*Handbuch der Krankheiten des Blutes*, II, p. 550) rapporte le cas d'une femme de 65 ans qui présentait un syndrome d'anémie pernicieuse, avec ictère. L'examen nécropsique montra une tuberculose micro-nodulaire de la rate, du foie et des reins, avec dans la moelle osseuse, une *hyperplasie et hypertrophie réticulaire*, certaines des cellules hyperplasiées présentant plusieurs noyaux.

Dans le cas n° 3 de Marchal, Brun, Lemoine et Bloch-Michel (1933), il s'agit d'adénopathies tuberculeuses ayant fait leurs preuves bactériologiques (inoculation au cobaye positive) et présentant une hyperplasie histiocyttaire avec cellules d'aspect sternbergoïde, cellules géantes et larges plasmodes multinucléés.

Il est d'ailleurs probable que ces cas sont beaucoup plus fréquents, mais passent souvent inaperçus. Pour ma part j'ai pu en observer trois :

Une petite malade de 10 ans traitée à la clinique médicale infantile (Pr Boudet) présentait une polyadénopathie tuberculeuse caractéristique, avec cicatrices de ramollissement, et rate légèrement augmentée de volume. Une biopsie fut pratiquée sur un ganglion non ramolli, de dimensions modérées. Elle ne montra aucune lésion tuberculeuse, mais au contraire un bariolage cellulaire net, avec nombreux éosinophiles et quelques cellules d'aspect sternbergoïde.

Une malade de 27 ans (suivie par le Pr Pagès), dans les antécédents de laquelle on trouve quelques phénomènes de pleurite, fut prise, au cours de l'hiver 1933-1934, d'une fièvre élevée (39°-40°). L'examen montra la présence de volumineuses adénopathies inguinales, axillaires, latéro-cervicales et mésentériques. La rate était volumineuse. L'aspect général rappelait celui d'une lymphogranulomatose. Une biopsie fut pratiquée. La mort survint six mois après, par cachexie progressive. L'examen du ganglion montra des lésions typiques tuberculeuses, en évolution caséuse, et une hyperplasie nette des éléments réticulo-histiocytaires avec cytoplasme vacuolaire, ressemblant ainsi aux cellules de Gaucher⁽¹⁾.

Chez une tuberculeuse pulmonaire avérée, au cours d'une thoracoplastie, un ganglion sus-claviculaire fut prélevé et me fut aimablement communiqué par le Dr Guibert. Il présentait une forte hyperplasie avec hypertrophie des éléments réticulaires (fig. 48). Les lésions rappelaient plutôt celles des réticuloses histiomonocytaires. Il existait en outre quelques rares cellules polynucléées de type vaguement langhansien.

(1) Des microphotos en ont été publiées dans les *Archives de Médecine Expérimentale* (1940, n° 1).

Pour confirmer encore ces données j'ajouterai quelques constatations expérimentales prises, parmi bien d'autres, dans la belle collection de tuberculose expérimentale réunie par le Professeur Pagès et qu'il a bien voulu mettre à ma disposition. Il est en effet extrêmement fréquent de constater chez les cobayes et lapins tuberculeux, des lésions rappelant les réticuloses. Je n'en citerai que quelques exemples :

Cobayes tuberculeux traités à l'acide oxalique (voir les détails dans la thèse de Dépoire) :

Lot 1 (témoins) : les 3 cobayes meurent de tuberculose généralisée typique.

Lot 2 (traités par l'acide oxalique 10 jours avant l'inoculation) : un des cobayes présente une rate énorme, type porphyre, avec des lésions rappelant soit le Hodgkin, soit la maladie de Niemann-Pick. Les trois autres cobayes présentent des lésions granulomateuses.

Lot 3 (traités par l'acide oxalique à partir du jour de l'inoculation). Un cobaye présente des lésions tuberculeuses typiques, un autre des lésions granulomateuses, le troisième une hyperplasie réticulo-histiocytaire nette.

Lot 4 (traités par la tuberculine oxalique à partir du 17^e jour après l'inoculation) : 3 cobayes avec lésions granulomateuses, un avec lésions tuberculeuses, un avec lésions mixtes.

Cobaye 56, inoculé avec du B.K. tué à la chaleur et enrobé dans de l'huile de vaseline. Ganglion inguinal : lésions de réticulose hyperplasique nette, dans les centres clairs et les sinus. L'aspect général est celui d'une réticulose histiomonocytaire (fig. 49).

Lapin 22 non traité, mais élevé dans une cage contenant des animaux tuberculeux. Lésions à type de réticulo-sarcomatose ou de réticulose histiomonocytaire, avec énorme splénomégalie et localisation diaphragmatique. Le tissu d'infiltration est représenté par des cellules histiocytaires de toutes dimensions, parfois sternbergoides ou multinucléées. Pas de lésions tuberculeuses spécifiques.

Ainsi, aussi bien expérimentalement que chez l'homme, le virus tuberculeux peut réaliser des états qui se rapprochent plus ou moins des réticuloses. On pourrait même faire remarquer, en généralisant la conception de Marchal, qu'il existe tous les intermédiaires entre l'infection tuberculeuse typique et certaines réticuloses. Nous allons voir maintenant ce qu'il faut en penser.

D. — INTERPRÉTATION : LES RÉTICULOSES MÉTATUBERCULEUSES

Tous les auteurs qui ont défendu la théorie tuberculeuse dans l'étiologie des réticuloses se sont adressés, non à une tuberculose typique, mais à des manifestations aberrantes, déterminées par un germe différent du bacille de Koch normal. Certains d'entre eux mettent en cause une race différente du bacille tuberculeux. Pour eux donc, les réticuloses ainsi déterminées ne feraient qu'appartenir à un groupe voisin de la tuberculose, les deux affections ne pouvant pas se transformer l'une dans l'autre. Ce sont là les théories de Schaumann pour la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann (bacille bovin) et de L'Espérance pour le Hodgkin (bacille aviaire). Cette étiologie a été qualifiée de *paratuberculeuse* (1) parce que due à des bacilles paratuberculeux.

Par contre, d'autres auteurs voient comme agent causal de certaines réticuloses, qualifiées alors de *métatuberculeuses*, un germe appartenant au cycle général du virus tuberculeux humain. Comme les travaux modernes l'ont montré, ce cycle comprend des formes acido-résistantes, longues (bacille de Koch typique), courtes ou granulaires, des formes non acido-résistantes et des formes filtrables, invisibles. Il y a donc là toute une gamme de microbes, parmi lesquels on n'a que l'embarras du choix. C'est à cette conception que se rattachent, pour la maladie de Hodgkin, Marchal et, pour toute une série d'affections, Pagès.

Enfin, un troisième groupe d'auteurs a mis en valeur les modifications du terrain. C'est ainsi que Kyrle explique la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann par une production intense d'anticorps qui lyseraient les bacilles ; les toxines issues de ceux-ci déclencheraient l'apparition des cellules épithélioïdes (loi de Lewandowsky). Son opinion est d'ailleurs fondée sur son cas, resté unique, où une biopsie très précoce montrait les bacilles abondants sans réaction spé-

(1) Ne pas confondre ce terme avec le terme identique utilisé par Pagès dans sa conception générale de la tuberculose, et dont nous verrons plus loin le sens.

cifique, et une biopsie plus tardive une réaction épithélioïde sans bacilles.

Bergmann, de son côté, se basant sur l'étude de quelques cas familiaux, interprète la maladie de B.B.S. comme une tuberculose véritable évoluant sur un terrain particulier, caractérisé avant tout par son immunité (anallergie active). Il s'agirait d'une modification des défenses antituberculeuses dans une race soumise depuis longtemps à la tuberculose (anallergie active remplaçant l'allergie).

**

Il est évidemment certain, comme nous l'avons annoncé au début de ce chapitre, que le germe et le terrain se complètent, interfèrent pour provoquer l'affection en cause.

Cette double action a été particulièrement bien étudiée, dans le cas du virus tuberculeux, par Pagès, dont les conceptions générales doivent être rappelées :

Pagès prend pour point de départ la généralité de la contamination tuberculeuse, au moins pour les adultes de nos régions. Pour lui, *la contamination tuberculeuse est une constante biologique dans l'espèce humaine* et l'on doit en tenir compte dans l'étude de l'individu aussi bien à l'état normal qu'à l'état pathologique.

A l'état normal, l'organisme réussit à endiguer le virus tuberculeux qui, néanmoins, persiste sans être détruit. Il s'agit alors d'une véritable symbiose, état d'équilibre entre les deux êtres en présence.

Mais cet équilibre est instable, et peut disparaître sous de nombreuses influences qui n'ont parfois rien de spécifique. Trois éventualités sont alors possibles :

— la prédominance du bacille et l'éclosion d'une *tuberculose* au sens strict, d'une *bacillose* ;

— la prédominance des défenses qui, par leur excès, deviennent nuisibles à l'organisme : *paratuberculose* ;

— l'apparition d'un équilibre différent quand « les défenses, suffisantes pour entraver le développement du virus sous sa forme bacillaire acido-résistante, sont impuissantes à neutraliser complètement ce virus et lui permettent de se développer sous une forme distincte du bacille ». C'est la *métatuberculose*.

En regard de ces catégorisations, on peut distinguer différents types de réactions à la tuberculine :

- Sujet non contaminé : anallergie négative (anergie);
- sujet en état d'équilibre symbiotique } allergie ;
- tuberculose }
- paratuberculose : tendante (1) à l'anallergie par hyper-
ergie ;
- métatuberculose : tendance (1) à l'anallergie par « dé-
viation du germe » et par hyperergie.

**

Essayons maintenant sur ces bases de construire une théorie générale de l'étiologie tuberculeuse de certaines réticuloses. Nous admettrons deux facteurs :

1° Un *terrain* particulier doué d'une certaine immunité vis-à-vis de la tuberculose, de la bacilliose au sens strict. Ce terrain est caractérisé par la rareté des tuberculoses graves : quand il y a association entre réticulose et bacilliose, le malade est le plus souvent emporté par la réticulose et non par la bacilliose. Cette dernière n'est souvent qu'une découverte d'autopsie.

Ce terrain réunit à la fois les deux caractères suivants :

- il *présente une anallergie positive* (d'où son immunité);
- il *dévie les germes* (apparition de formes aberrantes du virus tuberculeux).

Il a donc tendance à dévier les tuberculoses vers des métatuberculoses.

Quel est ce terrain particulier ? Quelques auteurs en ont tenté l'analyse : Bergmann pense à une prédisposition héréditaire et raciale qui a tendance à devenir un caractère acquis, Kyrle pense à un excès d'anticorps, Pagès, dans le cas particulier du Hodgkin, incrimine l'hyperoxalémie. Quoi qu'il en soit, la question demande encore de nombreux travaux.

2° Une *contamination tuberculeuse* : Dès son irruption dans l'organisme, le bacille est modifié et transformé par le

(1) Il ne s'agit là que de tendances qui ne se marquent que dans les cas extrêmes. Il existe des para- et des métatuberculoses avec allergie.

terrain. La contamination n'est donc pas allergisante. S'il se reproduit d'autres contaminations, elles ne seront pas non plus allergisantes. Les réactions à la tuberculine sont incapables de nous renseigner sur la présence dans l'organisme de ces germes déviés.

En définitive, ce sera ce virus tuberculeux modifié, encore pathogène, mais non allergisant, qui déclenchera la réticulose. On peut alors parler de RÉTICULOSE MÉTATUBERCULEUSE.

Cette dernière hypothèse est basée sur des faits précis dans un cas, celui du B.B.S. Nous avons vu que les recherches de Sabin, Doan et Forkner ont établi pour le bacille tuberculeux *la dissociation entre le pouvoir allergisant et la détermination de lésions spécifiques*. Ces auteurs sont même allés plus loin et ont démontré qu'une fraction lipoïdique du BK agit uniquement en déclenchant les lésions épithélioïdes, sans cellules géantes, sans caséification. Il est d'ailleurs probable que cette action est due à l'acide phtioïque.

Ces données sont en accord avec la loi de Lewandowsky pour lequel les lésions épithélioïdes apparaîtraient sous l'influence de la lyse des corps bacillaires par les anticorps.

Je ne suis pas loin de penser pour ma part que la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann est due à un virus tuberculeux atypique, non allergisant (vis-à-vis de la tuberculine), mais sécrétant encore des toxines épithélioïdisantes (acide phtioïque probablement).

Une observation est encore en faveur de cette théorie. C'est celle de Lemming qui essaya une vaccination au B.C.G. au cours d'un syndrome de Heerfordt avec anallergie. Deux injections furent pratiquées aux membres inférieurs; Lemming n'observa jamais de cuti-réaction positive, mais il se développa des adénopathies inguinales qui, examinées histologiquement, présentaient des caractères sarcoïdiques. Le sujet n'a pas réagi à l'inoculation de B.C.G. par des lésions tuberculeuses, mais bien par des lésions sarcoïdiques.

Quelles sont enfin les réticuloses qui paraissent relever de cette étiologie ? Il est évident que l'on ne peut faire pour toutes le même raisonnement.

A mon avis, deux affections sont incontestablement de nature métatuberculeuse : les maladies de Hodgkin et de Besnier-Boeck-Schaumann.

Deux autres réticuloses, moins bien étudiées parce que plus rares, relèvent probablement de cette même étiologie : la réticulose histiomonocytaire et le mycosis fongoïde.

Quant aux autres, tout est encore à faire. Les lipoïdoses sont trop mal connues du point de vue étiologique pour qu'on puisse se prononcer. La réticulose amyloïdique, cas particulier de la maladie amyloïde, est très certainement d'origine variable, déterminée surtout par des facteurs métaboliques (en particulier rôle de l'acide chondroïtine-sulfurique et des mastocytes). Enfin les réticuloses fibreuses pourraient peut-être se rattacher, non plus aux métatuberculoses, mais aux paratuberculoses, la fibrose étant une réaction de défense. La maladie de Chauffard-Still, à la fois granulomateuse et fibreuse, réaliserait ainsi la transition entre les réticuloses méta- et paratuberculeuses. Mais ce n'est là qu'une hypothèse sans bases précises.

Un dernier mot enfin : on sera peut-être étonné de me voir faire la part si belle à l'étiologie tuberculeuse. Que l'on se rappelle simplement un des rôles les plus importants du mésenchyme actif, le rôle antixénique. Or quelle est l'infection la plus fréquente, la plus constante dans l'espèce humaine, si ce n'est la bacillose ? Le bacille de Koch, dans l'organisme, est toujours hébergé par les éléments réticulohistiocytaires. Quoi de plus naturel alors que les ruptures de l'équilibre symbiotique retentissent d'abord sur ces éléments et provoquent des réticulopathies ?

On peut même généraliser cette notion en disant que, dans une espèce animale, l'étiologie la plus importante des réticulopathies est la contamination la plus fréquente chez cette espèce.

BIBLIOGRAPHIE

917. ALBERT-WEIL (J.). — Les formes du bacille tuberculeux et les réactions cellulaires et humérales dans la tuberculose. *Thèse Strasbourg*, 1931.
918. ALFÖLDY, VON BERNATH et ENGELMAYER. — Weitere Untersuchungen über das Funktion des RES bei Tuberkulose. *Zentralbl. f. Tuberk.*, **75**, 40-49, 1936.
919. AMELL-SANS (A.). — Origine et formation de la cellule de Langhans. *C. R. Soc. Biol.*, **114**, 93, 1933.
920. ANDERSON (R.J.). — The separation of lipid fraction from tubercle bacilli. *J. Biol. Chemistry*, **74**, 525-535, 1927.
921. BABUDIERI. — Reporti R.H. nello scorbuto sperimentale e reticolosi sinciziale di Dustin-Weil. *Policlinico*, **41**, 173, 1936.
922. BABUDIERI et PEROSA. — Reperti istopatologici degli organi emopoietici nello scorbuto sperimentale della cavia. *Arch. Ital. Ist. Bioch.*, **175**, 1937.
923. BALDE (J.). — Contribution à l'étude des rapports entre la maladie de Hodgkin et la tuberculose. *Thèse Paris*, 1932.
924. BASTAI. — *Gazz. osp. i clinic.*, 915, 1924.
925. BERG (S.). — Tuberculose anergique ou maladie de Schumann. *Acta Med. Scand.*, **103**, 8-23, 1940.
926. BERGMANN (A.). — Zur Klinik und Pathologie der Boeckchen Lungenkrankheit. Ein Beitrag zur Konstitutionsproblem atypischer Tuberkulosen. *Beitr. z. Klinik der Tuberk.*, **92**, 581, 1939.
927. BERTRAND (L.) et VAN BOGAERT (L.). — Etudes généalogiques, cliniques et histopathologiques sur la forme infantile de l'idiotie amaurotique familiale. *Encéphale*, **29**, 505-650, 1934.
- BOGAERT (L. Van), SCHERER (H.J.) et EPSTEIN (E.). — Voir 728.
- BONNE et LODDER. — Voir 418.
928. BONNEVIE. — Ein Fall von Sarkoid Boeck (lymphogranulomatosis benigna) zur Heilung gekommen unter Entwicklung einer aktiven multiplen Tuberculose und unter Aenderung der Tuberkulinreaktivität. *Arch. f. Derm. Syph.*, **175**, 407, 1937.
929. BORREL (A.). — Tuberculose pulmonaire expérimentale. Etude anatomo-pathologique du processus obtenu par injection veineuse. *Ann. Inst. Pasteur*, **7**, 593, 1893.
930. BUSNY (N.). — Ein Beitrag zur Actiologie der Lymphogranulomatose. *Virchows Arch.*, **268**, 614-628, 1928.
931. — Ueber die Verwandtschaft der Mycosis fungoides und der Lymphogranulomatose. *Id.*, **280**, 626, 1931.

932. CHANIAL (G.). — Etiologie du syndrome de Besnier-Boeck (étude critique). *Thèse Lyon*, 1937.
933. COLRAT (A.). — L'adénie éosinophilique prurigène. *Thèse Lyon*, 1921.
934. DÉPOIRE (A.). — Essai sur le rôle de l'acide oxalique dans l'immunité anti-tuberculeuse. *Thèse Montpellier*, 1934.
935. DOMINICI et RUBENS-DUVAL. — Tuberculose expérimentale et transformation myéloïde de la rate. *Soc. Biol.*, 20 octobre 1900.
- DONHAUSER (J.L.). — Voir 564.
936. DRESSLER (M.). — Familiäres Vorkommen der BB-Krankheit *Schweiz. Med. Woch.*, **69**, 269-272, 1939.
- EPSTEIN (E.). — Voir 741.
937. FEJGIN (B.) et PLONSKIER (M.). — Experimentelle Untersuchungen zur Lymphogranulomatosefrage. *Krankheitsforsch.*, **9**, 278-308, 1931.
938. FIESSINGER (N.). — La bactériopexie de défense dans les septicémies. *Presse Méd.*, 955, 1930.
939. FRAENKEL et MUCH. — *Münch. Med. Woch.*, 1910 et 1912. *Zeitsch. f. Hyg.*, **99**, 391, 1923.
940. GALLE (R.). — Lymphogranulomatose maligne dans ses rapports avec la tuberculose. *Thèse Paris*, 1938.
941. GEISSLER et WURM. — Tuberculose et réaction myéloblastique. *Klin. Woch.*, **18**, 1212, 1939.
- FIRKET (J.) et CAMPOS (E.-S.). — Voir 63.
- HÖRHOLD (K.). — Voir 465.
942. HOUCKE (E.). — Contribution à l'étude anatomo-pathologique de la tuberculose de la rate. *Thèse Lille*, 1928.
- HUGONOT et SOHIER. — Voir 589.
943. HUGUENIN (R.) et FOULON (P.). — Quelques recherches biologiques sur la lymphogranulomatose. *Ann. anat. path.*, **8**, 980-985, 1931.
944. IBIAPINA (A.). — Le S.R.E. dans la tuberculose. *Acta Medica*, **5**, 223-237, 1940.
945. JADASSOHN (W.). — L'origine tuberculeuse de la maladie de Boeck. *Bull. Soc. Dermat. Syph.*, 1344-1347, 1934.
946. KYRLE. — Die Anfangstadien des Boeckschen Lupoids ; Beitrag zur Frage der tuberkulösen Aetiologie dieser Dermatose. *Arch. f. dermat. Syph.*, **131**, 33, 1931.
- LAGRANGE (H.). — Voir 473.
947. LAUBRY et MARCHAL. — Maladie de Hodgkin et tuberculose. *Presse Méd.*, 14 septembre 1932.
948. LE GUYON (R.F.) et ALBERT-WEIL (J.). — Réactions cellulaires après injection de tuberculine. *C. R. Soc. Biol.*, **104**, 1065-1066, 1931.
949. LEMMING (R.). — Essai d'analyse de l'anergie à la tuberculose dans la maladie de Schaumann. *Acta Med. Scand.*, **103**, 400, 1940.

950. LOEDERICH (L.), SAENZ (A.) et MAMOU (H.). — Sur l'origine tuberculeuse du rhumatisme de Chauffard-Still. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 6 novembre 1933.
951. LOEPER. — Lymphogranulomatose et tuberculose. *Id.*, 9 août 1940.
952. MADELEINE (Ch.). — Phagocytes et bacilles tuberculeux. *Thèse Paris*, 1919.
953. MARCHAL, BRUN, LEMOINE et BLOCH-MICHEL. — Sur quelques cas de polyadénopathies tuberculeuses. Transitions avec la maladie de Hodgkin. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1490-1487, 1933.
954. MARTENSTEIN (H.). — Sarkoid Boeck und Lupus pernio. *Arch. f. dermat. Syph.*, **70**, 147, 1924.
955. NASTA (M.). — Influence du blocage du S.R.E. sur l'évolution de la tuberculose expérimentale par le bacille d'origine humaine chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, **99**, 1089, 1928.
- NIENHUIS (J.H.). — Voir 488.
956. OBERLING (Ch.). — La place des leucémies dans le cadre des processus prolifératifs. Leurs rapports avec les tumeurs et les granulomatoses. *Bull. Soc. Dermat. Syph.*, 1193-1209, 1937.
- OBERLING (Ch.) et GUÉRIN. — Voir 314.
957. PAGÈS (P.). — Lymphogranulomatose maligne et virus tuberculeux. *Question Méd. d'Actualité*, 21-37, mai 1935.
958. — A propos d'hérédité morbide. *Journ. Phys. et Path. générale*, **35**, 985-1003, 1937.
959. — Exposé des titres et travaux scientifiques. Montpellier, 1937.
960. PARAF (J.). — Le blocage du S.R.E. et l'immunité anti-tuberculeuse chez le cobaye. *C.R. Soc Biol.*, **103**, 587, 1930.
961. — L'immunité au cours de la tuberculose. Paris, Masson, 1936.
962. PICKERT et LÄWENSTEIN. — Eine neue Methode zur Prüfung der Tuberkulin-immunität. *Dtsch. med. Woch.*, 2262, 1908.
963. POPPER (M.) et RAILEANU (C.). — Recherches sur le rôle du S.R.E. dans la tuberculose expérimentale du cobaye. *C. R. Soc.*, **109**, 1379, 1932.
964. PRIEUR (R.). — La maladie de Sternberg. *Thèse Paris*, 1924.
965. PRUVOST, HAUTEFEUILLE, CANETTI et MOBILEAU. — Etude anatomo-clinique d'un cas de maladie de B.B.S. terminée par une tuberculose généralisée. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 mai 1941.
966. RABELLO. — Données nouvelles pour l'interprétation de l'affection de B.B.: rôle de la lèpre. *Ann. Dermat.*, 571, 1936.

967. RAMEL. — D'un lupus pernio (type Schaumann) probablement déterminé par un bacille tuberculeux de type bovin. *Bull. Soc. fr. Dermat. Syph.*, 1322, 1934.
968. — D'une bactériurie tuberculeuse transitoire révélantrice du rôle joué par le terrain tuberculeux dans l'évolution du mycosis fongoïde. *Id.* 1371-1388, 1937.
969. REENSTIERNA. — The possible role of leprosy in the etiology of the BB sarcoïde and Schaumann's syndrome. *Intern. J. of Leprosy*, 5, 433, 1937.
970. ROULET (F.). — Studien zur Histogenese des tuberkulösen Granulomes. *Virchows Arch.*, 294, 262-277, 1935.
971. SABIN (F.R.). — Cellular reactions to tuberculo-proteins compared with the reactions to tuberculo-lipids. *J. of exp. med.*, 68, 837-852, 1938.
972. SABIN (F.R.), DOAN (Ch.A.) et FORKNER (C.E.). — Studies on tuberculosis. *Id.*, 52, 79, 1930.
973. SABIN (F.R.) et JOYNER (A.L.). — Tubercular allergy without infection. *Id.*, 68, 659-676, 1938.
974. — Cellular reactions to defatted tubercle bacilli and their products. *Id.* 68, 853-868, 1938.
975. SABIN (F.R.), SMITHBURN (K.C.) et THOMAS (R.M.). — Cellular reactions to wax-like materials from acid fast bacteria. The unsaponifiable fraction from the tubercle bacillus strain H. 37. *Id.*, 62, 751-769, 1935.
976. SCHAUMANN (J.). — Etude sur le lupus pernio et ses rapports avec les sarcoïdes et la tuberculose. *Ann. Dermat.*, 357, 1916-1917.
978. — Observations cliniques, bactériologiques et sérologiques pour servir à l'étiologie de la lymphogranulomatose bénigne. *Bull. Soc. Dermat. Syph.*, 1296, 1934.
978. SINGLA (R.). — Maladie de Hodgkin et tuberculose. *Thèse Montpellier*, 1940.
979. STERNBERG. — *Zeitschr. f. Heilk.*, 19, 21, 1898.
980. STEWART (F.W.) et DOANE (C.A.). — Analysis of lymphadenopathy question with special reference to Hodgkin's disease and tuberculosis. *Annals of Surg.*, 93, 14-152, 1931.
- SYMEONIDIS. — Voir 528.
- TERPLAN (K.) et MITTELBACH (M.). — Voir 531.
981. THOMOFF (Z.). — Influence du blocage du S.R.E. sur le phénomène de Koch et sur l'intradermo-réaction tuberculinique chez les cobayes. *C.R. Soc. Biol.*, 110, 168, 1932.
982. — Influence de la splénectomie et du blocage du S.R.E. sur l'allergie tuberculeuse des cobayes. *Id.*, 110, 381, 1932.
- UEHLINGER. — Voir 322.
983. UOTILA et SIMOLA. — Ueber die Beziehungen zwischen den Vitaminen und dem R.E.S. *Virchows Arch.*, 301, 523, 1938.

984. WEISSENBACH. — Maladie de B.B.S. Vaccination par le B.C.G. Etude des réactions à la tuberculine avant et après vaccination. *Bull. Soc. Dermat. Syph.*, 40-43, 1941.
985. WEISSMANN-NETTER (R.). — Ebauche d'un syndrome biologique de la lymphogranulomatose maligne. *Ann. anat. path.*, 8, 963-966, 1931.
986. — Le syndrome biologique de la granulomatose maligne. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 856-860, 1932.
987. WEISSMANN-NETTER, OUMANSKY (V.) et DELARUE (J.). — Les résultats de l'expérimentation dans la granulomatose maligne. *XXII^e Congrès français de Médecine, Paris, 1932*, p. 139-207.
- WYSCHEGORODZEWA. — Voir 548.
988. ZIMMERN. — Lymphogranulomatose maligne et tuberculose. *Thèse Paris, 1932*.



CHAPITRE V

NOSOLOGIE DES RETICULOPATHIES

1. *Place nosologique : Les affections tissulaires en général. Le cadre des mésenchymopathies. Place des réticulopathies.*
2. *Rapports intrinsèques et évolution : Rapports intrinsèques. Rapports généraux entre « ites » et « oses ». Evolution des réticulopathies.*

Arrivés bientôt au terme de cette étude, nous avons examiné le système réticulo-histiocytaire sous la plupart de ses aspects aussi bien à l'état normal qu'à l'état pathologique ; nous nous sommes rendu compte de l'abondance et de la variété des réticulopathies, principalement des réticuloses. Un point cependant n'a pas encore été précisé : Quels sont les rapports qui unissent chacune de ces affections avec le reste de la pathologie ?

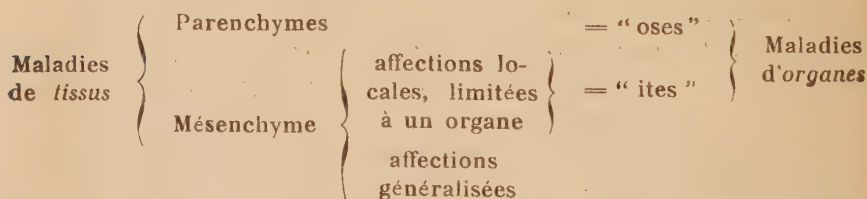
Cette question est en réalité double : il faut distinguer nettement les *rapports extrinsèques*, c'est-à-dire la place nosologique des réticulopathies considérées dans leur ensemble, des *rapports intrinsèques*, c'est-à-dire les rapports des diverses réticulopathies entre elles. Ce dernier sujet nous amènera indirectement à parler d'un problème qui se pose pour elles comme pour bien d'autres affections, celui de leur *évolution*.

1. PLACE NOSOLOGIQUE

Dans l'impossibilité où nous sommes de recourir à des bases étiologiques pour une classification rationnelle, impossibilité qui tient plus aux faits qu'à l'imperfection de

nos connaissances, l'ensemble des maladies est actuellement classé d'après les altérations anatomiques ou les modifications fonctionnelles qu'elles déterminent, en somme d'après leur *localisation*, anatomique ou physiologique.

Chaque organe est caractérisé essentiellement par un tissu qui lui est propre, ou parfois plusieurs. Ce sont les parenchymes ou tissus nobles. D'une façon générale la pathologie d'un parenchyme se confond avec celle de l'organe qui le contient, ne la dépasse pas. Ainsi les affections du tissu hépatique ne peuvent être que des affections du foie, les affections du myocarde ne sont que des affections du cœur, etc... Cette affirmation, qui paraît évidente et dénuée d'intérêt, ne vaut pas pour un autre groupe de tissus : les dérivés du mésenchyme. Les tissus mésenchymateux se retrouvent dans tous les organes, même les plus spécialisés, ce qui est d'ailleurs logique puisqu'ils réalisent un système tropho-intégrateur. Les affections de ces tissus peuvent parfois se limiter à un organe, mais parfois aussi elles peuvent diffuser à tout l'organisme. *A la diversité et à la localisation des parenchymes s'oppose l'unité et la diffusion des tissus mésenchymateux.* A côté des maladies d'organes, il faut donc considérer des *maladies de tissus* qui font envisager la pathologie beaucoup plus largement, ainsi que le représente le schéma suivant :



C'est ainsi qu'en ce qui concerne le foie, on doit distinguer :

— des affections propres de la cellule hépatique, des *hépatoses* (atteintes parenchymateuses) ;

— des affections propres au mésenchyme hépatique et retentissant secondairement sur la cellule hépatique, les *hépatites* (atteinte mésenchymateuse localisée) ;

— enfin des affections de tout le mésenchyme, intéressant le foie aussi bien que d'autres organes (exemple : maladie de Hanot, réticulose histiomonocytaire, etc...).

Cette conception ouvre un aperçu nouveau, sur le chapitre des *maladies généralisées du mésenchyme*. Il ne s'agit plus là de médecine organique, mais de *médecine tissulaire*.

Il existe cependant des affections systématisées à des tissus autres que le mésenchyme, principalement aux tissus dérivés de l'*ectoderme*, ce sont les neuro-ectodermopathies (peau et système nerveux) et, avec une systématisation plus étroite, les ectodermopathies simples.

Comme exemple de *neuro-ectodermite*, il vient immédiatement à l'esprit le cas des complications nerveuses des fièvres éruptives, et celui du zona. Les *neuro-ectodermoses* sont plus mal connues ; elles correspondent aux « dysplasies neuro-ectodermiques » de van Bogaert et comprennent la maladie de Recklinghausen, la sclérose tubéreuse, l'angiomatose encéphalo-trigémée, enfin la mélanoblastose neuro-cutanée et la lentiginose centro-faciale décrites récemment par Touraine. Parmi les affections strictement *systématisées à la peau*, citons l'aphtose, et l'ectodermose érosive pluri-orificielle de Fiessinger.

Malgré cette longue énumération, donnée à titre d'exemple, les affections systématisées aux dérivés ectodermiques ont peu d'importance comparativement aux affections du mésenchyme. C'est dans ce dernier groupe, celui des *mésenchymopathies* que nous allons essayer de situer les réticulopathies.

* *

La systématique étant le « langage de la biologie » ainsi que l'exprime Rabaud, ce langage doit être aussi précis que possible pour éviter les confusions. Aussi que l'on m'excuse d'employer, dans ce qui va suivre, quelques néologismes, à consonance peut-être barbare, mais qui auront l'avantage de mettre plus de symétrie dans l'exposé. Ils seront d'ailleurs limités à l'emploi des suffixes : pathie, ite, ose et ome.

Le mésenchyme, comme nous l'avons vu, est formé en

gros de deux sortes de tissus. Les uns sont *localisés*. Ce sont les muscles, les tendons, les os, les cartilages ; il ne nous intéressent que peu. Les autres sont *diffus*, représentant le mésenchyme fondamental, système tropho-intégrateur par excellence qui pénètre tous les organes. Ce sont le conjonctif, le système vasculaire, les éléments figurés du sang ou de la lymphe, et enfin une portion embryonnaire, le système réticulo-histiocytaire. Ces derniers nous intéressent seuls ici et permettent de distinguer des *conjunctivopathies*, des *angiopathies*, des *hémopathies* (au sens large : maladies du sang et de la lymphe), enfin des *réticulopathies*. Dans chacun de ces groupes, existent des « ites », des « oses » et des « omes ».

Les angiopathies et les hémopathies sont bien connues. On les étudie, les unes avec les affections circulatoires, les autres avec les maladies du sang, mais il ne faut pas perdre de vue qu'il s'agit d'affections tissulaires. Parmi les angiopathies se classent les angéites (artérites ou phlébites), les angioses (maladie de Rendu-Osler par exemple) et les angiomes. Les hémopathies comprennent de même des hémities (réactions secondaires à des infections, à des hémorragies), des hémoses (dégénératives du type myélose aplasique, ou prolifératives du type leucose), des hémomes (myélomes, lymphomes).

Par contre, l'on connaît peu les conjunctivopathies, qui méritent cependant une étude plus attentive. Ce sont les « conjunctivites » (lésions inflammatoires, cellulites ; ne pas confondre !), les conjunctivomes (fibromes, fibrosarcomes) et surtout les conjunctivoses. Ces dernières ont été récemment individualisées, en particulier par les dermatologues.

Dans un article récent, Pautrier a présenté une étude générale des affections du collagène et de l'élastine de la peau, affections qui correspondent à nos conjunctivoses. C'est ainsi qu'il décrit les sclérodermies comme des « lésions presque pures du collagène, s'accompagnant d'un débit vasculaire réduit au minimum et d'une hypercalcémie susceptible de modifier la structure physico-chimique du collagène » ; de même en ce qui concerne la *dermatite chronique atrophiante de Pick-Herxheimer*. D'une façon générale, on peut ranger dans le même groupe des conjunctivoses un cer-

tain nombre de scléroses, les *scléroses collagènes* de Cornil et Mosinger (les scléroses précollagènes ou réticulaires étant en réalité des réticulo-fibroses), tout au moins celles qui présentent une disposition systématisée. L'artériosclérose en est un exemple. Ces scléroses, affections systématisées du conjonctif, sont en pathologie ce que la constitution fibreuse de Bogomoletz est à l'état physiologique. Cornil et Mosinger homologuent d'ailleurs cette dernière à leur « terrain fibrogénétique ou sclérogénétique » (identique lui-même au type musculaire de Sigaud et au type athlétique de Kretschmer).

Mais le conjonctif n'est pas seulement représenté par le collagène. Il existe aussi l'élastine. Parmi les « conjonctivoses élastiques » ou « élastoses », il en est de dégénératives et de prolifératives.

L'*élastorrhexie systématisée*, décrite par Touraine n'est qu'une généralisation du pseudo-xanthome élastique. Elle est caractérisée par des lésions des fibres élastiques qui se déchirent, se fragmentent et deviennent basophiles. Les lésions peuvent se localiser à la peau (pseudo-xanthome élastique), à la rétine (stries angioïdes de la rétine), ou aux vaisseaux (artérites viscérales ou périphériques, artériosclérose).

A l'opposé de l'élastorrhexie, il existe des *hyperélastoses*, caractérisées par une prolifération intense des fibres élastiques. Le type en est la *maladie d'Ehlers-Danlos* où l'on rencontre une hyperélasticité de la peau et une intense laxité articulaire. Ces signes ont des conséquences parfois très gênantes, comme la rétraction des lèvres d'une plaie, ce qui en empêche la cicatrisation. Touraine et Solente ont décrit récemment un syndrome très proche du précédent, l'*acro-laxité syndesmo-dermique*. Il s'agit dans ces deux cas d'une hyperélastose dermo-ligamentaire. On peut en rapprocher, d'après Bert et Guibert, la maladie d'Oppenheim qui serait une hyperlaxité du type myo-ligamentaire.

Enfin, il est des hyperélastoses accompagnées de lésions osseuses, de décalcification (hyperlastose avec ostéose) (1). Le type en est une dystrophie ostéo-ligamentaire, la *maladie de Morquio*, étudiée par Giraud et Bert, et, plus récemment, par Bert et Guibert, et caractérisée par une hyperlaxité ligamentaire avec attitudes vicieuses et déformations osseuses sans ostéomalacie.

La maladie de Morquio nous amène vers d'autres syndromes osseux familiaux avec hyperlaxité ligamentaire : la maladie de Lobstein et la maladie de Marfan (ou dolichosténomélie). Elle réalise aussi la transition avec des ostéoses sans laxité, mais accompagnées d'importantes déformations, comme le syndrome de Hurler (« type gargouille » des auteurs anglais) et comme des affections décrites récemment sous les noms divers de polyostéochon-

(1) Ces affections peuvent être conçues comme des exagérations de la diathèse ostéo-conjonctivo-élastopathique de Jacquelin.

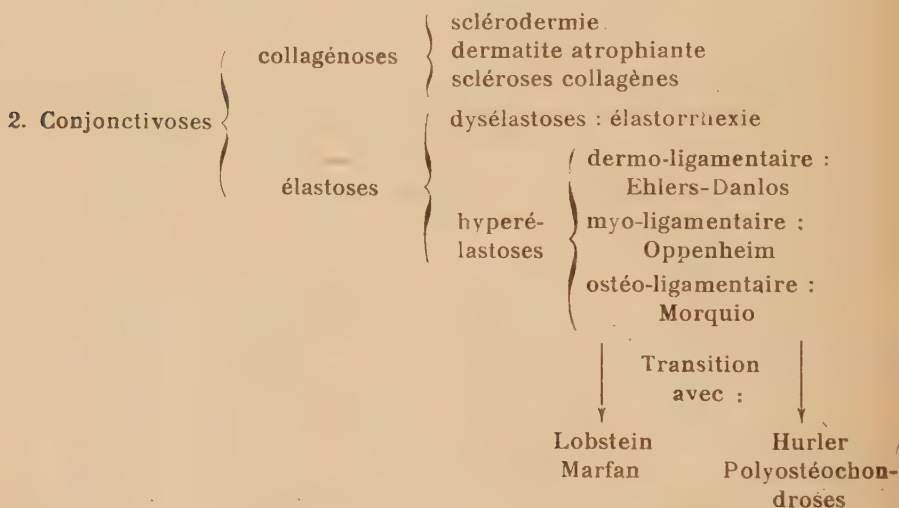
drite (Turpin et Coste), de dystrophie ostéocondrale poly-épiphysaire (Clément) et d'arthromalacie (Ravina et Pécher) et qui sont en réalité des *poly-ostéochondroses*.

Le cadre des affections du mésenchyme peut donc être conçu de la façon suivante :

I. Réticulopathies.

II. Conjonctivopathies :

1. « Conjonctivites »



3. Conjonctivomes { fibromes fibrosarcomes

III. Angiopathies.

IV. Hémopathies.

★★

Cependant il faut immédiatement apporter un correctif à ce que cette conception a de trop rigide. Les groupes ne sont pas aussi nettement tranchés et n'apparaissent pas toujours avec des limites aussi franches. Il existe des intermédiaires entre toutes ces affections, ainsi que des formes mixtes.

Les réticulopathies, puisque ce sont elles qui nous intéressent, sont réunies aux trois autres groupes par quelques

formes que nous allons maintenant étudier. Elles se placent ainsi au centre des affections du mésentyme.

TRANSITIONS AVEC LES CONJONCTIVOPATHIES — Au cours de l'inflammation conjonctive banale, il existe à la fois une réaction conjonctive, fibrocytaire, et une réaction histiocyttaire : il y a donc à la fois *conjonctivite et réticulite*. D'autre part, certains fibro-sarcomes indifférenciés se rapprochent des histiocytosarcomes, et réalisent ainsi une transition entre *conjonctivomes et réticulomes*. Enfin, nous avons vu que les lésions des fibro-réticuloses étaient caractérisées non seulement par l'hypergenèse des fibrilles réticulaires, mais aussi par leur collagénéisation partielle. Elles relèvent donc à la fois des *réticuloses et des conjonctivoses*. D'ailleurs, la transition entre ces deux groupes est réalisée par des affections telles que la maladie de Chauffard-Still et le diabète bronzé (mésentymose fibro-pigmentaire).

TRANSITIONS AVEC LES ANGIOPATHIES. — Nous avons étudié, au cours de la troisième partie, des *angio-réticulites* (maladie de Jaccoud-Osler, rickettsioses) et des *angio-réticuloses* (maladies de Favre, de Kaposi, de Schamberg). Ces affections, lésant à la fois les endothéliums et le système réticulo-histiocyttaire, sont intermédiaires entre angiopathies et réticulopathies.

TRANSITIONS AVEC LES HÉMOPATHIES. — De nombreuses réticuloses ont été classées jusqu'à présent dans les maladies du sang; je n'en veux pour exemple que la maladie de Hodgkin, et la myélose aleucémique mégacaryocytaire. Mais il en est encore bien d'autres qui unissent les deux groupes d'affections.

La réticulose histiomonocytaire, la plus simple, la plus indifférenciée, peut, dans ses formes leucémiques, être confondue avec une leucémie aiguë. Il n'existe souvent qu'une différence très minime et parfois inappréciable entre un monocyte atypique et un leucoblaste atypique.

Au contraire, cette même réticulose histiomonocytaire

peut être accompagnée de la disparition totale des éléments sanguins adultes : il y a hyperplasie réticulo-histiocytaire, mais aussi hypoplasie ou aplasie myéloïde ou lymphoïde. Ces cas, formes pseudo-agranulocytaires, réalisent la transition avec la myéloase aplasique.

Certaines formes de maladie de Hodgkin ou surtout de mycosis peuvent être prises pour des leucémies lymphoïdes atypiques, aleucémiques, et la biopsie même ne peut souvent trancher la question.

Enfin, la meilleure preuve des rapports entre réticulopathies et hémopathies est indiscutablement l'existence de formes associées. Cette association est surtout marquée dans le cas des syndromes érythroblastiques : il existe toutes les transitions entre les réticuloses érythroblastiques (érythromyélose aiguë et myéloase mégacaryocytaire) et les érythroblastoses pures.

Malgré l'existence de toutes ces formes intermédiaires, les réticulopathies n'en conservent pas moins leur individualité. Elles sont placées au centre des mésenchymopathies et, de ce fait, en constituent une véritable « plaque tournante », tout comme le système réticulo-histiocytaire constitue la « plaque tournante » du mésenchyme. L'histophysiologie et la pathologie se trouvent d'accord.

2. RAPPORTS INTRINSEQUES ET EVOLUTION

La classification des réticulopathies telle qu'elle a été exposée au début de la troisième partie, permet de mettre en évidence deux sortes de différenciations, de critères, pour le classement, la pathogénie générale et l'histologie. Chaque affection réticulo-histiocytaire, considérée dans l'ensemble des réticulopathies, appartient à un groupement pathogénique (ite, ose, ou ome) et à un groupement morphologique (angio-réticulopathie, réticulopathie histiomonocytaire, nodulaire, fibreuse ou accumulative). Elle pré-

sente donc des relations pathogéniques et des relations morphologiques avec les autres maladies du groupe.

Il existe cependant d'autres rapports que la classification proposée, comme d'ailleurs n'importe quelle autre, n'a pu mettre en évidence. C'est de ces rapports que je voudrais parler ici.

1° Dans le groupe des lipoïdoses, les *cholestérinoses* doivent mériter à cet égard une place de choix, à cause des relations étroites qu'elles présentent avec d'autres réticuloses. Nous avons vu qu'il existe une forme lipoïdique, cholestérinique plus exactement, de la réticulose histiomonocytaire, les cellules hyperplasiées pouvant se xanthélas miser, le plus souvent partiellement. Parfois cependant la xanthélas misation est totale et la réticulose histiomonocytaire se transforme en xanthomatose (cas de Galeotti et Parenti). De même Mlle Freifeld a décrit quelques cas de maladie de Hodgkin avec xanthélas misation.

Que conclure de ces faits, sinon qu'il s'établit, par dessus les cadres d'une systématique en apparence rigide, des relations entre des groupes apparemment très distincts, relations parfois si étroites qu'il peut y avoir filiation (cas de Galeotti et Parenti) ? Même si l'on admet, théoriquement, une différence nette entre une xanthose d'emblée et une réticulose secondairement xanthélas misée, la convergence est assez troublante.

Il est à noter que l'on retrouve le même processus de xanthélas misation dans les sarcomes, un histiocytosarcome pouvant se transformer en xanthosarcome.

Bien que l'individualisation du groupe des lipoïdoses paraisse logique, il semble cependant que l'on doive absolument distinguer, d'une part les phospholipidoses et cérébrosidoses, d'autre part les cholestérinoses. Ces dernières se rapprocheraient davantage des granulomatoses ou de la réticulose histiomonocytaire.

2° Il existe d'autre part des relations indéniables entre les *granulomatoses* et les *fibro-réticuloses*. On connaît, en

effet, l'importance de la fibrose dans certains cas de maladie de Hodgkin, surtout après radiothérapie. Il s'agit presque d'une véritable transformation d'une granulomatose en fibro-réticulose.

On retrouve d'ailleurs le même phénomène dans une autre affection, la maladie de Chauffard-Still. Cette dernière est presque inclassable puisqu'elle associe des lésions indiscutables de granulomatose dans la rate et les ganglions, à des lésions de fibrose dans les articulations. On pourrait évidemment concevoir une « évolution » comparable à celle que nous indiquions plus haut pour la maladie de Hodgkin, les lésions articulaires présentant à chaque poussée un stade granulomateux qui fait rapidement place à une organisation fibreuse.

Là encore, on pourrait distinguer les fibro-réticuloses primitives et les réticuloses secondairement fibreuses. De toutes façons les relations existent, quelle que soit la manière dont on les conçoit.

**

Il est aussi un autre ordre de relations, qui s'établissent sur un plan beaucoup plus général, et qui sont d'un grand intérêt pour étudier l'évolution des réticulopathies, ce sont les *relations entre les « ites » et les « oses »*.

Comme on l'a vu au début de la troisième partie, les *ites* peuvent être considérés comme les maladies les plus simples, provenant de l'agression par un agent extérieur, organisé ou non, qui pénètre dans l'organisme en créant des lésions d'ordre *classique*. L'étude de ces affections en révèle rapidement la cause. L'expérimentation permet de les reproduire presque à coup sûr. C'est à leur sujet que triomphe la médecine étiologique.

Mais les *ites* ne sont qu'une minorité. Les *oses* l'emportent de beaucoup par le nombre. Ce sont des affections mystérieuses, se développant insidieusement sans cause apparente. Si parfois des investigations très poussées permettent d'en entrevoir une, l'expérimentation réussit difficile-

ment. Elles sont en général provoquées par un trouble métabolique systématisé, d'ordre *abiotrophique*.

C'est l'étude pathogénique des oses qui a permis, dans bien des cas, d'arriver à la notion actuelle de causalité biologique : c'est en effet dans ces maladies que la causalité se révèle être la plus complexe. Quand on arrive à isoler un agent extérieur qui soit responsable d'une ose, on est obligé d'envisager toute une longue « chaîne » causale pour expliquer l'apparition de cette maladie, chaîne qui fait intervenir à la fois les *actions* de l'agent extérieur, et les *réactions* de l'organisme. Bien que l'on dispose de l'agent causal, il est difficile de reproduire à coup sûr la maladie, car il faut tenir compte du terrain.

L'agent causal qui détermine les oses ne peut être que de deux ordres, soit héréditaire, génétique, soit extérieur. Dans ce second cas l'agression ne doit pas être brutale, les réactions de l'organisme ne doivent pas être vives. La chaîne causale ne se développera qu'insidieusement et souvent, quand le dernier chaînon apparaîtra, le premier aura disparu.

C'est ainsi que l'on peut concevoir les oses comme dérivant des ites par un double phénomène :

— l'atténuation du conflit entre l'agent causal et l'organisme ou tout au moins la prédominance de l'organisme, ce qui implique surtout une certaine accoutumance de l'un à l'autre;

— l'allongement de la chaîne causale avec prédominance des actions de terrain.

Prenons un exemple concret. Nous avons vu au chapitre précédent que de nombreuses réticuloses peuvent être considérées comme *d'origine tuberculeuse*. La première des conditions précédentes est évidemment satisfaite, le bacille de Koch étant un germe auquel l'organisme est parfaitement adapté, la symbiose entre les deux étant fréquente, presque de règle. La deuxième condition est aussi satisfaite si l'on envisage que ces réticuloses ne sont pas des tuberculoses, des bacilloses, au sens strict, mais des méta- ou des

paratuberculosés. La métatuberculose résulte d'une interaction entre l'organisme et le bacille, avec prédominance de l'organisme, aboutissant à la transformation du germe. Dans la paratuberculose, le germe est détruit, ou en tout cas neutralisé, mais l'organisme s'intoxique par les produits qui ont servi à sa défense. Dans le premier cas la cause immédiate et directe est due en fin de compte à la fois au germe et à l'organisme, dans le second cas elle est due seulement à l'organisme. Il existe donc une longue chaîne causale avec prédominance des actions de terrain suscitées par le germe et celui-ci n'intervient plus à aucun titre comme agent causal immédiat.

Ces notions d'ailleurs ont été entrevues déjà à propos des réticulopathies, par Uehlinger qui distinguait parmi ses « réticuloses de réaction infectieuse », des réticuloses « spécifiques » dont la physionomie est liée au germe en cause (nous dirions des réticulites), et des réticuloses « non spécifiques » dont la physionomie est liée au terrain, bien que l'origine en soit infectieuse.

Ainsi, nous en arrivons à la notion suivante, fondamentale pour l'étude de l'évolution des réticulopathies : *« les oses dérivent des ites par complication de la causalité (allongement de la chaîne causale) et prépondérance des facteurs internes (terrain) ».*

**

L'évolution est une loi fondamentale de l'étude des êtres organisés et de leurs manifestations. De même qu'il existe une évolution à l'état normal il existe aussi une évolution à l'état pathologique, et, fait particulièrement important, elle porte à la fois sur l'organisme et sur l'agent causal (quand celui-ci est aussi organisé). C'est ce que Noël Bernard a désigné dans le cas particulier des Orchidées et de leurs symbiotes sous le terme d'« évolution dans la symbiose ». Ici il s'agit d'une « évolution dans la maladie ».

Or, et c'est ce qui nous intéresse, les modifications évolu-

tives de l'agent causal et de l'organisme, entraînent une première conséquence, *l'évolution de la maladie*.

Les maladies évoluent, c'est là un fait incontestable qui a d'ailleurs bien été mis en évidence par Nicolle à propos des maladies infectieuses. Certaines disparaissent, d'autres apparaissent, d'autres enfin se modifient. Il est probable que cette évolution se fait à la fois sous l'influence de facteurs internes et de facteurs externes, et la thérapeutique actuelle préventive ou curative n'y est peut-être pas étrangère. La pratique systématique de la vaccination préventive, avec les modifications considérables du terrain qu'elle entraîne, pourrait être invoquée parmi ces facteurs de transformation des maladies.

Il est des évolutions, évidemment de faible amplitude, qui se déroulent presque sous nos yeux depuis une cinquantaine d'années environ (modifications de la mélitococcie, de la maladie de Hodgkin, etc.). Dans certains cas où la transformation évolutive est moins évidente parce que plus lente, il faut un effort d'imagination et le contrôle des documents du présent par ceux du passé pour apercevoir le sens et les résultats de la modification évolutive.

En ce qui concerne les réticulopathies, il est un groupe d'apparition récente, c'est celui des réticuloses. Ces affections n'ont pris leur extension actuelle que tout récemment. Pour n'en citer que quelques exemples, c'est le cas de la maladie de Hodgkin, de la maladie de Besnier-Bœck-Schauman, de la réticulose histiomonocytaire, dont les observations se multiplient à l'heure présente. Cette augmentation de fréquence pourrait, il est vrai, être tenue pour purement apparente et la multiplicité des documents s'expliquer par la perfection accrue des procédés de diagnostic; mais, compte tenu de tous les éléments d'appréciation, il faut se convaincre que cette extension est une réalité objective.

Je n'en veux pour preuve que le fait suivant déjà énoncé précédemment : j'ai pu observer dans les hôpitaux de Montpellier en 1941 cinq cas de réticulose histiomonocytaire. Or, en parcourant tous les comptes rendus de l'Institut

d'Anatomie pathologique, aimablement mis à ma disposition par le Docteur Guibert, de 4 années prises au hasard (1934-1936-1937-1938), je n'ai trouvé décrit aucun aspect qui s'en rapproche, bien que l'Institut d'Anatomie pathologique centralise toutes les biopsies de Montpellier et des villes avoisinantes.

Les réticuloses sont donc des maladies en pleine évolution, des maladies qui apparaissent actuellement sur la scène clinique, qui naissent en quelque sorte sous nos yeux, pour adopter le langage de Charles Nicolle ou celui d'Anglada.

A titre d'hypothèse, j'indiquerai la théorie suivante qui me paraît vraisemblable pour expliquer l'évolution des réticulopathies : *les réticuloses dérivent des réticulites par allongement de la chaîne causale*, sous l'influence de facteurs multiples dont les principaux sont les modifications de l'agent ou du terrain, modifications spontanées ou provoquées par de nombreuses thérapeutiques actuelles, préventives ou curatives. Les réticulites étant pour la plupart des maladies infectieuses, *les réticuloses peuvent être considérées comme des formes nouvelles de maladies infectieuses*, déclenchées par une infection, mais dont la physiologie est déterminée par le terrain. On rejoint par là la conception d'Uehlinger.

A l'heure actuelle, le germe le plus répandu, en biologie humaine, est incontestablement le *virus tuberculeux*. L'infection tuberculeuse peut être considérée actuellement comme la maladie infectieuse la plus évoluée. Dans les organismes qui n'y sont pas accoutumés, les organismes vierges et anergiques, elle réalise une véritable maladie infectieuse, à évolution rapide, une primo-infection. Dans les organismes d'abord adaptés, mais ensuite défaillants, l'affection revêt une forme un peu différente, c'est la tuberculose ou bacillose banale. Il s'agit de réticulites dans les deux cas. Par contre, dans des organismes accoutumés au bacille et lui offrant une résistance effective de degré et de qualité variables, apparaîtront des affections

méta- ou paratuberculeuses (Pagès) parmi lesquelles figurent en première place certaines réticuloses.

Si l'évolution humaine continue dans le même sens, celui de l' « immunité » envers la tuberculose ou les autres maladies infectieuses, il est probable que, parallèlement à une diminution des cas de réticulites infectieuses, se développera une augmentation de fréquence des réticuloses. Les réticuloses forment peut-être la pathologie de l'avenir.

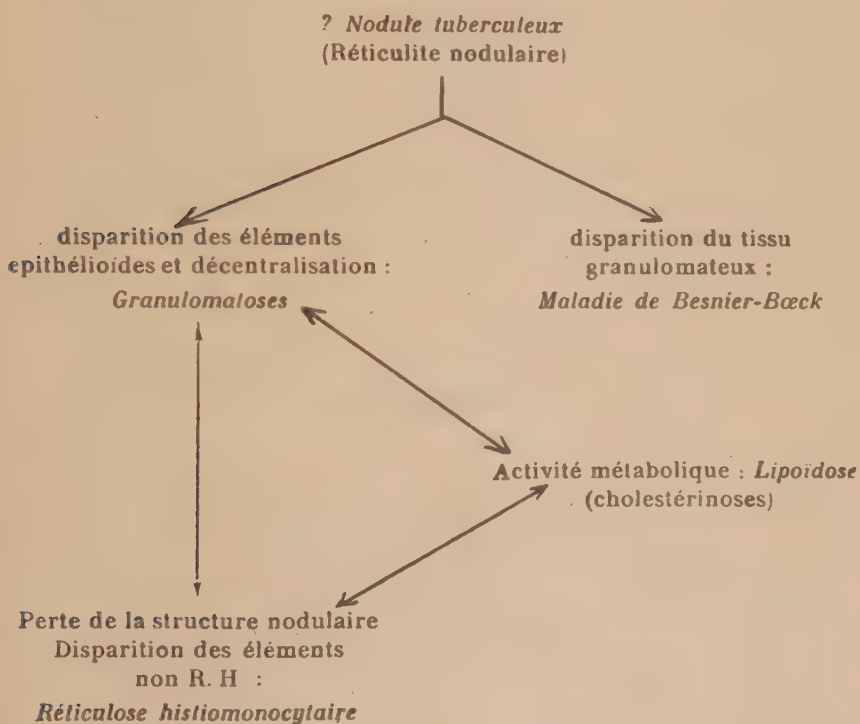


TABLEAU XI
*Evolution de certaines réticuloses
(métatuberculeuses)*

A titre d'exemple, et évidemment sans se méprendre sur la valeur d'un tel essai, on peut tenter de reconstituer l'évolution des réticuloses métatuberculeuses de la façon suivante (tableau XI) :

d'Anatomie pathologique, aimablement mis à ma disposition par le Docteur Guibert, de 4 années prises au hasard (1934-1936-1937-1938), je n'ai trouvé décrit aucun aspect qui s'en rapproche, bien que l'Institut d'Anatomie pathologique centralise toutes les biopsies de Montpellier et des villes avoisinantes.

Les réticuloses sont donc des maladies en pleine évolution, des maladies qui apparaissent actuellement sur la scène clinique, qui naissent en quelque sorte sous nos yeux, pour adopter le langage de Charles Nicolle ou celui d'Anglada.

A titre d'hypothèse, j'indiquerai la théorie suivante qui me paraît vraisemblable pour expliquer l'évolution des réticulopathies : *les réticuloses dérivent des réticulites par allongement de la chaîne causale*, sous l'influence de facteurs multiples dont les principaux sont les modifications de l'agent ou du terrain, modifications spontanées ou provoquées par de nombreuses thérapeutiques actuelles, préventives ou curatives. Les réticulites étant pour la plupart des maladies infectieuses, *les réticuloses peuvent être considérées comme des formes nouvelles de maladies infectieuses*, déclenchées par une infection, mais dont la physiologie est déterminée par le terrain. On rejoint par là la conception d'Uehlinger.

A l'heure actuelle, le germe le plus répandu, en biologie humaine, est incontestablement le *virus tuberculeux*. L'infection tuberculeuse peut être considérée actuellement comme la maladie infectieuse la plus évoluée. Dans les organismes qui n'y sont pas accoutumés, les organismes vierges et anergiques, elle réalise une véritable maladie infectieuse, à évolution rapide, une primo-infection. Dans les organismes d'abord adaptés, mais ensuite défaillants, l'affection revêt une forme un peu différente, c'est la tuberculose ou bacillose banale. Il s'agit de réticulites dans les deux cas. Par contre, dans des organismes accoutumés au bacille et lui offrant une résistance effective de degré et de qualité variables, apparaîtront des affections

méta- ou paratuberculeuses (Pagès) parmi lesquelles figurent en première place certaines réticuloses.

Si l'évolution humaine continue dans le même sens, celui de l' « immunité » envers la tuberculose ou les autres maladies infectieuses, il est probable que, parallèlement à une diminution des cas de réticulites infectieuses, se développera une augmentation de fréquence des réticuloses. Les *réticuloses forment peut-être la pathologie de l'avenir.*

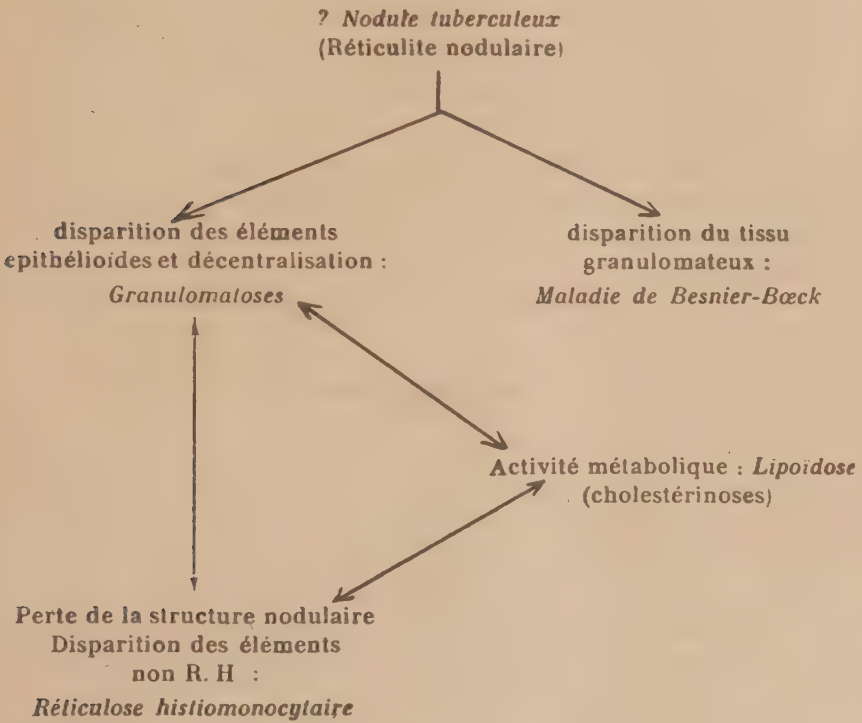


TABLEAU XI
*Evolution de certaines réticuloses
(métatuberculeuses)*

A titre d'exemple, et évidemment sans se méprendre sur la valeur d'un tel essai, on peut tenter de reconstituer l'évolution des réticuloses métatuberculeuses de la façon suivante (tableau XI) :

A partir du nodule tuberculeux apparaissent par modification des germes d'une part la maladie de Besnier-Bœck (disparition du tissu granulomateux), d'autre part les granulomatoses (disparition des éléments épithélioïdes et décentralisation du nodule). Les granulomatoses ont eu une période de prospérité : au cours de ces dernières années, la maladie de Hodgkin était particulièrement fréquente. A l'heure actuelle elle semble peu à peu remplacée par la réticulose histiomonocytaire. Cette transformation se marque histologiquement par la prépondérance, dans les lésions, des éléments réticulo-histiocytaires. Les éléments myéloïdes disparaissent. Il y aurait donc tendance à une atteinte réticulo-histiocytaire pure.

De telles anticipations sont évidemment trop spéculatives pour que nous ayons la moindre illusion sur leur valeur. Au chapitre suivant nous reviendrons à une réalité plus objective.

BIBLIOGRAPHIE

989. BERT (J.M.) et GUIBERT (H.L.). — Etude anatomo-clinique de la dystrophie ostéoligamentaire familiale de Morquio. *Ann. anat. path.*, **16**, 1209-1220, 1940.
990. CLÉMENT (R.). — Dystrophie ostéochondrale poly-épiphysaire. *Presse Méd.*, 1340-1342, 1941.
991. CORNIL (L.) et MOSINGER (M.). — Considérations générales sur les processus de sclérose (essai de classification histogénétique). *Ann. anat. path.*, **6**, 951-956, 1929.
992. GIRAUD (G.) et BERT (J.-M.). — La dystrophie osseuse de Morquio dans le cadre des hyperlaxités familiales. *Revue Neurol.*, juin 1935.
993. NICOLLE (Ch.). — Naissance, vie et mort des maladies infectieuses. Paris, Alcan, 1930.
994. PAUTRIER (L.-M.). — Pathologie du collagène et de l'élastine de la peau. *Presse Méd.*, 737-739, 1941.
995. RAVINA (A.) et PÉCHER (Y.). — L'arthromalacie ; sa place dans les dystrophies osseuses. *Presse Méd.*, 1343-1345, 1941.
996. TOURAINE (A.). — Une maladie peu connue : l'élastorrhexie systématisée. *Presse Méd.*, 361-362, 1941.

997. TOURAINE (A.) et SOLENTE. — Acrolaxité syndesmo-dermique. *Soc. Fr. Dermat. Syph.*, 8 mai 1941.
998. TURPIN (R.) et COSTE (F.). — La polyostéochondrite. *Presse Méd.*, 1136-1139, 1941.
- UEHLINGER. — Voir 322.



CHAPITRE VI

TRAITEMENT DES RETICULOPATHIES

*Thérapeutique étiologique. — Thérapeutique caryoclasique.
Thérapeutique antiréticulaire.*

Les pages précédentes ont montré combien sont rudimentaires nos connaissances sur les réticulopathies, principalement sur les réticuloses. Même les plus connues, comme la maladie de Hodgkin, offrent encore de gros problèmes à résoudre.

Comment le praticien, en présence d'une telle affection dûment identifiée, doit-il traiter son malade en dépit de toutes ces incertitudes ? Ce chapitre a pour but de l'indiquer en montrant la valeur des divers procédés thérapeutiques du moment.

Pour ne pas alourdir inutilement cet exposé, il ne sera pas fait mention de tous les traitements symptomatiques que l'on peut facilement imaginer (thérapeutique reglobulissante en particulier). Je ne m'attacherai ici qu'à l'étude de thérapeutiques étiologiques, pathogéniques ou « anti-lésionnelles ». En effet, dans de nombreux cas, les troubles morbides sont dûs à un hyperfonctionnement ou à une insuffisance du système réticulo-histiocytaire. Tout en reconnaissant le caractère simpliste de ce raisonnement, on pourra donc penser à une thérapeutique respectivement inhibitrice ou stimulante. Les phénomènes prolifératifs étant de beaucoup les plus fréquents, c'est la thérapeutique inhibitrice qui a surtout été étudiée; elle peut être spécifique (thérapeutique anti-réticulaire), ou non spécifique (thérapeutique caryoclasique).

Nous étudierons donc successivement les méthodes à base étiologique, les méthodes caryoclasiques et anti-réticulaires.

★★

La *thérapeutique étiologique* est utilisée avant tout dans les *réticulites*. Celles-ci sont en effet le plus souvent dues à un germe pathogène, protiste ou bactérie, spécifique. Elles sont donc justiciables, comme la plupart des maladies infectieuses, d'un traitement étiologique spécifique, sur lequel je n'insisterai pas.

Dans les *réticuloses*, la thérapeutique étiologique est beaucoup plus complexe. Nous avons vu en effet que leur étiologie est loin d'apparaître clairement, et qu'elle comprend à la fois des facteurs de terrain et des facteurs externes.

Parmi les facteurs agissant sur le terrain, rappelons plus particulièrement les *avitaminoses*. Babudieri aurait obtenu, en 1936, chez le rat scorbutique, l'apparition de cellules géantes du type Dustin-Weil et se pose la question de savoir s'il avait affaire à une *réticulose* de ce type. Dans l'affirmative ce fait rendrait logique une tentative thérapeutique par la *vitamine C*, ou, plus généralement une *polyvitaminothérapie*. Il ne faut évidemment pas voir partout des *avitaminoses*, mais l'état carentiel est tellement courant dans l'espèce humaine, même en dehors des vicissitudes actuelles que les hypo- ou *avitaminoses* pourraient jouer un rôle aussi important que la contamination tuberculeuse.

Parmi les facteurs dits externes, nous avons reconnu un rôle prépondérant à la contamination tuberculeuse, et surtout aux modifications que subit le virus tuberculeux dans l'organisme. Cette interprétation, si on l'admet, peut-elle servir de base à une thérapeutique ?

La prudence est évidemment nécessaire : il ne faut pas faire disparaître une maladie pour en déterminer une autre plus redoutable. Nous avons vu par exemple l'antagonisme

net qui existe entre la tuberculose et la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann. Traiter la seconde par inoculation massive de bacilles serait un pis aller ! Quelques auteurs ont cependant tenté la *thérapeutique par le B. C. G.* (Lemming) mais sans succès : les lésions sarcoïdes ne rétrocédaient pas et l'allergie n'apparaissait pas. Cela d'ailleurs s'explique facilement si l'on admet, non pas un antagonisme direct, mais un antagonisme de terrain : un terrain propre à l'évolution de la tuberculose n'étant pas favorable à celle des sarcoïdes et inversement.

Les autres thérapeutiques d'origine tuberculeuse, tuberculine, antigènes divers, n'ont pas été tentées, du moins à ma connaissance.

**

La *thérapeutique caryoclasique* est actuellement la plus utilisée dans toutes les proliférations du système réticulohistiocytaire. La forme la plus commune en est la *radiothérapie* (1).

Celle-ci est utilisée depuis longtemps dans le traitement de la maladie de Hodgkin, et elle y a fait ses preuves. Elle arrête nettement les premières poussées, fait régresser les adénopathies et transforme le tissu granulomateux en tissu fibreux. Malheureusement une guérison définitive n'est jamais obtenue, de nouvelles poussées apparaissent qui, à la longue, deviennent radio-résistantes. L'indigence de nos ressources laisse néanmoins toute sa valeur à l'affirmation que « la roëntgenthérapie est le traitement de choix de la granulomatose maligne » (Gilbert et Sluys, 1932 (2)).

De même, la radiothérapie a été utilisée, comme dans

(1) Des agents chimiques tels que la *colchicine*, n'ont pas encore été essayés, mais rappelons que dans les leucémies, l'expérience n'a pas été heureuse. D'autre part, on sait que d'autres agents chimiques caryoclasiques, les saponines, déterminent et n'inhibent pas, certaines réticulopathies (myélose aleucémique mégacaryocytaire).

(2) La radiothérapie de la granulomatose maligne. Rapport au Congrès français de Médecine. Paris 1932.

tous les cancers, dans les réticulomes malins, mais avec des résultats beaucoup moins bons.

Parmi les réticuloses, d'autres affections sont traitées de la même façon que la maladie de Hodgkin. Le mycosis fongoïde paraît moins radiosensible, ainsi que les lipoïdoses. Signalons toutefois que Cignolini (1) a pu obtenir ainsi la guérison complète d'une xanthomatose.

Une place à part doit être réservée à la réticulose histiocytaire en raison de son comportement particulier vis-à-vis des rayons X. En effet, les lésions du début, surtout quand elles sont localisées aux ganglions, sont extrêmement radiosensibles. Les adénopathies fondent en quelques séances. Il nous est même arrivé de constater une diminution de volume appréciable des ganglions le lendemain d'une seule séance.

Un autre caractère de cette réticulose est la disparition totale et définitive des lésions au point irradié. Chez plusieurs malades les adénopathies disparurent complètement, sans laisser de trace fibreuse (à l'inverse du Hodgkin) et jamais, au point irradié, elles ne réapparurent. Et l'on pouvait faire la constatation paradoxale d'un malade présentant des polyadénopathies, une hépato-splénomégalie, mais dont le territoire envahi précédemment était absolument indemne.

Par contre, à la radiosensibilité extrême du début, fait place là radio-résistance ultérieure : les secondes ou troisième poussées ne sont que très peu influencées. La radiothérapie n'apporte là aussi qu'une rémission passagère. Pour obvier à cet inconvénient, peut-être pourrait-on, dès la première poussée, pratiquer une irradiation totale du sujet, en se basant sur la propriété précédemment indiquée de l'absence de récurrence sur un territoire irradié au début.



(1) *Radiologia Medica* 26, 826, 1939.

La *thérapeutique anti-réticulaire* n'en est qu'à ses débuts. Elle peut se faire par la suppression chirurgicale d'un territoire réticulo-histiocytaire, par le blocage et par le sérum anti-réticulaire.

La suppression chirurgicale ne peut viser que le territoire réticulo-histiocytaire le plus important, la rate. La *splénectomie* a été en effet pratiquée depuis longtemps dans toutes les réticuloses s'accompagnant de splénomégalie. Les résultats ont été le plus souvent désastreux (maladie de Hodgkin, réticulose histiomonocytaire, myélose aleucémique mégacaryocytaire), ce qui n'est pas étonnant, vu le caractère illogique de l'intervention qui ne peut supprimer tout le système réticulo-histiocytaire mais qui en stimule au contraire la partie restante. Notons toutefois deux résultats heureux : celui de Waitz et Warter dans un cas de myélose aleucémique mégacaryocytaire, et celui de von Törne. Mais ce dernier a été obtenu dans un cas de « réticulo-endothéliose » qui rappelle assez la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann, et l'on sait la bénignité de cette affection.

Toutefois la *splénectomie est à recommander dans un cas*, où l'affection tend à se cantonner à la rate et où les troubles sont de nature plutôt mécanique, celui des *fibro-réticuloses avec hémorragies* (maladie de Banti et splénomégalias cirrhogènes). D'une façon générale, les hémorragies cèdent à la splénectomie, mais souvent pour reparaître ultérieurement.

La *thérapeutique par blocage*, visant à la suppression fonctionnelle du système réticulo-histiocytaire, n'en est qu'à ses débuts. Aussi bien est-elle pleine d'incertitudes quant à son mode d'actions. On peut lui adresser en effet plusieurs critiques.

1° Le blocage est-il possible sur des éléments réticulo-histiocytaires anormaux, proliférants ? Il ne semble pas car toutes les tentatives de coloration vitale ont échoué, comme nous l'avons déjà vu.

2° Le blocage, s'il est possible, peut-il être réalisé de fa-

çon totale ? Cela est douteux puisque l'épreuve du contre-blocage est toujours possible. J'ai pu d'autre part constater avec Serre, chez le lapin, la proportionnalité entre la dose de rouge congo athrocytée et la dose injectée, si bien qu'il faudrait des doses énormes pour saturer complètement les éléments réticulo-histiocytaires.

3° Un blocage total étant réalisé, modifiera-t-il le pouvoir proliférateur des éléments ? Cette modification est probable bien que non certaine : pour le système réticulo-histiocyttaire comme pour le foie ou d'autres organes, il existe un certain degré de dissociation entre les diverses fonctions.

4° Dans l'éventualité d'une action du blocage sur la prolifération, s'agira-t-il vraiment d'une inhibition stable ? L'expérience acquise par certaines tentatives de ce genre établit qu'une stimulation peut en résulter après le blocage ou même durant celui-ci.

En définitive le blocage, s'il peut être utile pour stimuler ou inhiber des éléments réticulo-histiocytaires normaux (voir chap. II, § 3) paraît difficile à manier dans les réticulopathies, d'autant plus qu'il faut aussi faire une part à l'action cytotoxique du produit bloquant.

Enfin, nous avons vu précédemment que Bogomoletz (1) a proposé une thérapeutique par un *sérum cytotoxique anti-réticulaire*. Rappelons que ce sérum a été préparé par Bogomoletz et Marchouk en immunisant des chevaux contre la rate et la moelle osseuse de l'homme. Ils l'utilisent soit à doses stimulantes, soit à doses inhibitrices. Ce sérum ne paraît pas avoir été encore utilisé au cours de réticulopathies. Il serait peut-être intéressant d'étudier ses effets dans une réticulose à caractère nettement prolifératif comme la réticulose histiomonocytaire.

(1) Sur la stimulation cytotoxique des fonctions du système physiologique du tissu conjonctif. *J. Méd. Acad. Sc. R.S.S. Ukraine*, 8, 310-318, 1938.

Quelles notions pratiques faut-il retirer de ce rapide exposé ? J'essayerai de les résumer dans le tableau suivant :

1° Réticulites : *thérapeutique étiologique spécifique*
accessoirement traiter le terrain.

2° Réticuloses :

d'une façon générale : vitaminothérapie (vitamine C)
tuberculothérapie ??

plus spécialement :

réticuloses avec prolifération : *radiothérapie*,

sérum antiréticulaire ?

réticuloses fibreuses localisées à la rate : *splénectomie*

réticuloses dégénératives (amyloïdiques) : ?

thérapeutique anti-anaphylactique ? (voir la pathogénie de l'amyloïdose).

3° Réticulomes :

bénins : extirpation selon les cas,

malins : traitement des cancers conjonctifs :

ablation ou radiothérapie.

CONCLUSIONS

Parvenus au terme de cette étude, quelques regards en arrière sont nécessaires pour en avoir une vue d'ensemble et reconnaître par quels caractères elle se différencie des études antérieures sur le même sujet. Ne pouvant relever dans une conclusion tous les faits qui me paraissent dignes d'être mis en relief, je me bornerai seulement à insister sur trois points qui sont à la fois fondamentaux et nouveaux.

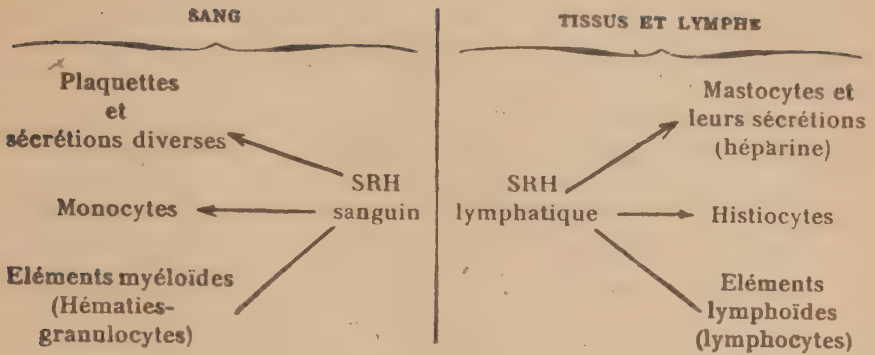
I. — Je propose d'abord une *conception synthétique* du système réticulo-histiocytaire. Ce système, loin d'être comme son nom semble l'indiquer, un système bien défini, n'est que la partie la plus indifférenciée, la plus embryonnaire, du mésenchyme. Le corollaire de cette indifférenciation est une activité à polarisation multiple, d'où le terme de mésenchyme actif. Les éléments réticulo-histiocytaires sont, chez les animaux, l'équivalent des méristèmes chez les plantes, avec la seule différence qu'ils sont moins multipotents, moins indifférenciés.

Ce caractère d'indifférenciation relative est fondamental, mais il varie avec le degré de développement de l'individu et c'est là encore une différence d'avec les méristèmes. Ces derniers gardent toujours leurs caractères embryonnaires, d'où la longévité et l'immortalité théorique des plantes (reproduction par greffes et boutures qui, en réalité, n'est pas une reproduction, mais une perpétuation du même individu). Chez les animaux supérieurs les éléments réticulo-

histiocytaires perdent peu à peu leurs caractères embryonnaires. Leurs potentialités diminuent avec l'âge. C'est ainsi que l'on peut distinguer un système réticulo-histiocytaire embryonnaire dont les potentialités s'étendent à tous les tissus mésenchymateux et un système adulte à potentialités beaucoup plus limitées (simplement conjonctives). Peu à peu d'ailleurs, les éléments réticulo-histiocytaires ont tendance à se transformer en conjonctif simple, à perdre l'activité qui les caractérisait; ainsi apparaît la vieillesse. L'évolution de l'homme est jalonnée par les divers stades, de moins en moins actifs, de son système réticulo-histiocytaire. Ces divers stades marquent le « temps biologique » de chaque être. D'ailleurs cette définition du temps biologique correspond assez à celle qu'en a donnée Leconte du Nouy, basée sur la vitesse de cicatrisation des plaies.

Voilà en somme comment l'on peut se représenter, *dans le temps*, le système réticulo-histiocytaire : une portion du mésenchyme qui a « oublié » de se différencier, mais qui se différencie peu à peu, un amas de cellules dont la vitesse de différenciation est très faible.

Comment se le représenter *dans l'espace* ? Simplement comme un tissu ubiquitaire dont une moitié est en contact avec le sang et en règle la composition, et dont l'autre moitié est en contact avec la lymphe et règle les échanges entre le sang et celle-ci. Chacune de ces portions envoie un « prolongement » dans le liquide qui la baigne : monocytes pour la portion sanguine (prolongement sanguin), histiocytes pour la portion lymphatique (prolongement lymphatique). Chaque portion déverse aussi des sécrétions : ferment figuré coagulant (plaquettes) dans le sang, héparine et substances de sécrétion mastocytaire dans les tissus. Enfin, chaque portion sert de tissu matriciel à une certaine variété de cellules, sanguines ou lymphatiques. Le schéma suivant résume cette conception :



II. — LA CLASSIFICATION DES RÉTICULOPATHIES adoptée dans cette étude, diffère assez nettement de celles qui l'ont précédée. Ce n'est pas sans de longues hésitations que je me suis résolu à ajouter encore à une liste assez longue : il m'a fallu, pour m'y décider, la conviction, imposée par les faits, que les cadres antérieurement tracés à une pathologie chaque jour plus riche et plus touffue étaient vraiment trop étroits et trop rigides, et celle aussi que les enseignements généraux reçus de mes maîtres pouvaient fournir les bases d'une synthèse plus largement compréhensive. En me plaçant sur le terrain de la physiopathologie générale, il m'est apparu possible de montrer, sans artifice, l'unité de l'ensemble sous la diversité prodigieuse du détail. L'emploi des suffixes ites, oses et omes, avec la signification qui s'y attache, était de nature à bien simplifier les faits et pouvait être utile aussi bien pour les réticulopathies que pour d'autres affections. Les relations qui unissent ces divers groupements, sans altérer leurs caractères propres, font ressortir les parentés comme les divergences qui s'affirment des uns aux autres, et au sein de chacun d'eux, d'un syndrome à l'autre.

Le résumé suivant permettra mieux de voir la hiérarchie, les filiations et les dérivations qu'il est possible actuellement de soupçonner; il permettra de se rendre compte que dans les cadres adoptés de nouveaux syndromes peuvent éventuellement trouver leur place.

I. — RETICULITES.

1. ANGIO-RÉTICULITES

maladie de Jaccoud--Osler,
certaines « endocardites » infectieuses,
rickettsioses (typhus exanthématique).

2. RÉTICULITES HISTIOMONOCYTAIRES.

Réticulites parasitaires : leishmanienne (Leishmanioses),
palustre (Paludisme).

Réticulite monocytémique (angine à monocytes).

Réticulite noueuse (érythème noueux et associations).

Réticulites diverses : fièvre typhoïde, maladies infectieuses en général.

3. RÉTICULITES NODULAIRES :

Tuberculose, syphilis, lèpre, mycoses.

Maladie de Nicolas et Favre.

Granulomes infectieux et granulome éosinophilique.

4. RÉTICULITES FIBREUSES :

Fibro-réticulites locales.

Fibro-réticulites diffuses :

<i>fibro-réticulites parasitaires</i>	} pseudo-cirrhotiques pseudo-bantiennes
(leishmaniose et paludisme)	

5. RÉTICULITES ACCUMULATIVES :

Konioses, syndromes hémolytiques, etc.

II. — RETICULOSES.

1. ANGIO-RÉTICULOSES :

angio-réticulose ulcéreuse aiguë de Favre,
maladie de Kaposi et affections voisines,
maladie de Schamberg.

2. RÉTICULOSES HISTIOMONOCYTAIRES :

Réticulose histiomonocytaire, réunissant les anciennes
réticuloses histiocytaires et leucémies à monocytes,

Cholestérinoses : maladie de Hand-Schüller-Christian et affections voisines (xanthomatoses)
réticulose amyloïdique.

III. — RETICULOMES.

1. RÉTICULOMES BÉNINS :

Histiocytome — Périthéliome — Xanthome.

Angio-réticulome — Réticulome pur

Réticulomes bénins giganto-cellulaires (tumeurs à myéloplaxes).

2. RÉTICULOMES MALINS :

Sarcome d'Ewing.

Rétothelsarcomes de Roulet.

Histiocytosarcomes — Xanthosarcomes.

Réticulosarcomes giganto-cellulaires (sarcomes à myéloplaxes).

★ ★

III. — Enfin, je voudrais insister sur un dernier point. Parmi toutes les réticulopathies décrites, deux sont l'objet d'une *description nouvelle*.

La *réticulose amyloïdique* a été décrite à propos d'un cas unique qui paraît bien être le premier signalé. On connaissait évidemment depuis longtemps le rôle des éléments réticulo-histiocytaires dans le genèse de l'amyloïde, ainsi que l'affinité de cette dernière pour ces éléments. Mais il ne semble pas que des aspects tels que celui des fig. 41, 42 et 43 (dépôt uniquement réticulaire de l'amyloïde dans les ganglions) aient déjà été reproduits. L'observation rapportée, amyloïdose primitive, sans cause apparente, généralisée dans l'organisme mais strictement localisée aux éléments réticulo-histiocytaires, paraît justifier l'individualisation d'une forme nouvelle, la *réticulose amyloïdique*.

Par contre, si la notion de *réticulose histiomonocytaire* est nouvelle, l'affection ne l'est pas puisque de nombreux cas en avaient déjà été décrits sous des dénominations différentes. En réalité, j'ai réuni sous ce vocable d'une part les « *réticuloses histiocytaires* », les « *réticuloses monocytaires* » et les « *leucémies à monocytes* » (formes pures), d'autre part les « *réticuloses associées* » (formes associées). Il faut concevoir la *réticulose histiomonocytaire* comme une hyperplasie intense de tout le système réticulo-histiocytaire. Les éléments produits en abondance peuvent être tantôt réticulaires, tantôt histiocytaires, tantôt monocytaires, mais le plus souvent les trois types se rencontrent à la fois. Cette prolifération paraît à peu près de même nature que celle des leucémies, mais porte évidemment sur des éléments différents. Cette opinion est d'autant plus légitime que l'on peut voir toutes les formes de transition : proliférations réticulo-myéloblastiques ou réticulo-lymphoblastiques (*réticuloses histiomonocytaires associées*).

Ainsi considérée, la *réticulose histiomonocytaire* se place au centre de toutes les réticulopathies prolifératrices. Certaines formes paraissent d'ailleurs intermédiaires et se rapprochent des granulomatoses ou des réticuloses lipoïdiques. La *réticulose histiomonocytaire* correspond en réalité à l'hyperplasie la plus pure et la plus schématique du système réticulo-histiocytaire.

**

Comme l'on ne manquera pas de le remarquer, bien des points restent encore dans l'ombre, aussi bien en ce qui concerne la physiologie que la pathologie du système réticulo-histiocytaire. De multiples recherches sont encore nécessaires. Nous aurons probablement à modifier par la suite la plupart de nos conceptions.

Aussi ne voudrais-je pas que mon but fût mal compris; il n'était pas de tout classer, de tout décrire, de tout inter-

prêter, mais simplement de fournir une mise au point actuelle avec un essai de synthèse doctrinale. Il vise surtout à fixer une position qui pourra servir de point de départ à des recherches futures; c'est déjà une assez grosse ambition pour un sujet qui évolue avec autant de rapidité !

ADDENDA

Depuis l'impression des pages qui précèdent, quelques faits nouveaux sont à rapporter, qui précisent nos conceptions, les confirment ou les modifient parfois. Si leur exposé n'a pu trouver place dans le texte, il est juste de les mentionner ici. Ce sont :

I. — A propos des MASTOCYTES (p. 25), des TERRITOIRES GLANDULAIRES (p. 100) et du TERRITOIRE NERVEUX (p. 103) du *mésenchyme actif* : L'article de ROUSSY (G.) et MOSINGER (M) : Les glandes neuricrines de l'encéphale. *Revue neurol.* 73, 521-546, 1941.

Ces auteurs rangent parmi les glandes neuricrines les plexus choroïdes, D'après leurs constatations, l'appareil histiocytaire des plexus réagit intensément aux agents d' « activation choroïdienne » (par exemple : métaplasie adipeuse lors d'une intoxication chronique par l'oxyde de carbone, représentée dans la figure 9 de leur mémoire). De plus, ils signalent fréquemment dans ces histiocytes l'apparition de grains métachromatiques, d'où une comparaison possible avec l'appareil mastocytaire de l'épiphyse et de la post-hypophyse. On sait en effet que les mastocytes sont particulièrement abondants dans ces formations (voir par exemple RIO-HORTEGA : Pineal gland, in *Cytology and cellular pathology of the central nervous system*, de Penfield. New-York, Hoeber 1932, 2, 637-703).

II. — A propos de l'ÉOSINOPHILIE TISSULAIRE (p. 150) :

L'article de BEZANÇON (F.) : L'hypersécrétion mucineuse et l'éosinophilie dans l'asthme. *Biol. méd.*, 32, 1-22, 1942. D'accord avec les auteurs déjà cités, Bezançon est par-

tisan de l'origine locale, histiocytaire, des éosinophiles au cours de l'asthme : « le leucocyte éosinophile n'appartient pas à la série granuleuse, c'est une cellule conjonctive, c'est un histiocyte. » Il se base sur la dissociation entre l'éosinophilie péri-bronchique intense et un taux sanguin d'éosinophiles subnormal, ainsi que sur la forme du noyau des éosinophiles tissulaires : c'est un noyau d'histiocyte et non de polynucléaire.

S'élevant sur un terrain plus général, Bezançon se demande quelle est la signification de la réaction éosinophilique. Pour lui, elle traduirait la réponse du tissu mésenchymateux à certaines agressions et se classerait donc, en s'opposant à elles, dans le même cadre que la réaction suppurative (qui met en jeu uniquement les neutrophiles) et que les réactions escarriantes des phénomènes d'Arthus et de Koch.

Enfin, Bezançon fait allusion à un travail de BRULÉ, HILLEMANT et DELARUE (Sur un nouveau cas de mort au cours d'une crise d'asthme. *Ann. anat. path.*, 12, juillet 1935) qui nous avait échappé. Ces auteurs décrivent l'apparition brusque, à caractère explosif, des granulations éosinophiles dans le protoplasme des histiocytes, et se demandent si ce phénomène ne résulterait pas d'une hypertonie localisée d'un type peut-être très spécial de filets sympathiques. Nous rejoignons par là le problème d'une sécrétion interne réticulo-histiocytaire, problème qui nous était déjà posé par les mastocytes, et qui se classe d'une façon générale parmi les faits relatifs aux hormones tissulaires.

III. — *A propos de la RÉTICULOSE HISTIOMONOCYTAIRE (3^e partie, chap. IV) :*

1° La communication de DUVOIR (M.), POUMEAU-DELILLE (G.) et LINDEUX (Mlle) : Réticulose métaplasique aiguë et leucose aiguë terminale. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 20 mars 1942.

« Chez une malade, âgée de 51 ans, une polyadénopathie

de volume modéré se développe en quelques semaines, avec fièvre, mauvais état général, leucopénie; hémogramme et myélogramme sont normaux; les ponctions et biopsies ganglionnaires permettent de faire le diagnostic de réticulose métaplasique maligne (1). Six semaines plus tard, le foie et la rate sont très augmentés de volume; la leucocytose s'élève à 60.000; une leucémie aiguë apparaît, en même temps de nombreuses cellules réticulaires souches envahissent la moelle osseuse et le sang quelques jours avant la mort ». (Résumé paru dans la presse).

Cette observation est, du point de vue clinique, une forme adéno-hépto-splénique très nette de réticulose histiomonocytaire. Du point de vue hématologique elle paraît se rapprocher soit des cas de Barantchik et de Swirtschewskaja (voir page 271), si les « cellules réticulaires souches » sont d'origine réticulo-histiocytaire, soit du cas d'Ewald (voir page 327) si ces éléments sont des cellules souches myéloblastiques. Selon cette distinction hématologique, elle se rangerait parmi les réticuloses pures ou parmi les réticulo-myéloses.

2° Un article, en préparation, de JANBON (M.), CHAPTAL (J.) et CAZAL (P.) sur la forme adéno-hépto-splénique de la réticulose histiomonocytaire.

En effet, un fait qui n'a pas été nettement mis en évidence au cours de cette étude, est la fréquence de l'association entre la localisation ganglionnaire et la localisation hépto-splénique, avec en général précession de la première. Les observations 1 et 2 en sont des exemples particulièrement caractéristiques, ainsi que l'observation précédemment rapportée de Duvoir, Poumeau-Delille et Lindeux.

(1) Selon la terminologie de Sézary.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.	1
--------------------	---

PREMIERE PARTIE

<i>Le mésenchyme actif, entité anatomique et physiologique</i>	9
---	---

CHAP. I. — Etude historique. La notion de système réticulo-endothélial d'après Aschoff. Ses modifications ultérieures..	11
---	----

CHAP. II. — Le mésenchyme actif dans ses relations avec le conjonctif et le sang	21
1. Relations avec le conjonctif	23
2. Relations avec les systèmes vasculaires	28
3. Relations avec le sang et les tissus hémopoïétiques....	32
4. Position générale du mésenchyme actif parmi les éléments mésenchymateux.	49

CHAP. III. — Aperçu sur la physiologie générale du mésenchyme actif.	57
1. Colloïdopexie, phagocytose et fonction antixénique....	59
2. Actions métaboliques.	67
3. Phénomènes de compensation et de régulation.	74

CHAP. IV. — Les divers territoires réticulo-histiocytaires....	85
1. Les territoires à fonction hémolymphatique prédominante.....	87
2. Les territoires à fonction antixénique prédominante (peau, muqueuse digestive, poumons, foie).....	92
3. Les territoires à fonction métabolique prédominante..	99
Fonction métabolique générale (reins, endocrines)....	99
Fonction métabolique locale (synoviales, névraxe)....	102

CHAP. V. — Exploration du mésenchyme actif.....	115
1. Exploration anatomique	115
2. Exploration histologique	116
3. Exploration physiologique.....	118

DEUXIEME PARTIE

<i>Caractères généraux des réticulopathies</i> :.....	125
---	-----

CHAP. I. — Séméiologie réticulo-histiocytaire	127
1. Signes généraux et évolution.....	128

2. Signes directs : Lésions des organes à prédominance réticulo-histiocytaire.	130
3. Symptomatologie d'emprunt : les diverses localisations des lésions réticulo-histiocytaires	132
4. Les données de l'exploration	133
CHAP. II. — Les modifications histopathologiques du tissu réticulo-histiocytaire.	139
1. Réactions cellulaires homéomorphes.	140
2. Réactions cellulaires hétéromorphes.	147
3. Les réactions du complexe réticulo-vasculaire. Le problème des « centres clairs »	151
CHAP. III. — Essai sur la pathologie de quelques territoires réticulo-histiocytaires. Les diverses localisations des réticulopathies.	159
1. Lésions du squelette	161
2. Lésions cutanées et musculaires.	164
3. Lésions pulmonaires	167
4. Lésions digestives	169
5. Lésions glandulaires	171
6. Lésions du système nerveux.	173

TROISIEME PARTIE

<i>Etude anatomo-clinique des réticulopathies.</i>	181
CHAP. I. — Classification générale des affections réticulo-histiocytaires.	183
1. Historique.	184
2. Principes d'une classification rationnelle.	190
3. Classification des réticulopathies	195
CHAP. II. — Les réticulites.	203
1. Les angio-réticulites.	204
2. Les réticulites histiomonocytaires	207
3. Les réticulites nodulaires.	212
4. Les réticulites fibreuses	215
5. Les réticulites accumulatives.	218
Appendice : un cas de réticulite leishmanienne mixte.	220
CHAP. III. — Les angio-réticuloses.	227
1. Angio-réticulose ulcéreuse aiguë de Favre.	228
2. Maladie de Kaposi.	232
3. Maladie de Schamberg.	236
CHAP. IV. — Les réticuloses histiomonocytaires. A. Formes pures.	241
1. Historique. Le concept de réticulose histiomonocytaire.	243
2. Les localisations fondamentales.	247
3. Les localisations secondaires	258
4. Etude hématologique.	270
5. Signes généraux. Modes évolutifs.	279
6. Etude histologique	284
7. Synthèse générale	293

CHAP. V. — Les réticuloses histiomonocytaires. B. Formes associées.	303
1. Réticulo-thrombocytoplastose.	304
2. Réticulo-myéloses érythroblastiques	309
a) considérations générales sur les syndromes érythroblastiques.	309
b) la réticulose érythroblastique avec mégacaryocytose.	312
c) la réticulose érythroblastique sans mégacaryocytose.	321
3. Autres réticulo-myéloses.	324
4. Réticulo-lymphoses.	328
CHAP. VI. — Les réticuloses nodulaires. A. : Forme épithélioïde : Maladie de Besnier-Boeck Schaumann.	337
1. Les lésions histologiques.	339
2. Les différentes localisations	342
CHAP. VII. — Les réticuloses nodulaires. B : Formes granulomateuses.	347
1. La maladie de Hodgkin-Paltauf-Sternberg.	349
2. Le mycosis fongoïde.	354
3. Granulomatoses atypiques	358
CHAP. VIII. — La maladie de Chauffard-Still.	365
1. Caractères généraux	366
2. Deux observations de maladie de Chauffard-Still.	369
3. Remarques sur quelques points des observations précédentes.	371
4. Maladie de Chauffard-Still et réticuloses.	374
CHAP. IX. — Les réticuloses fibreuses.	381
1. Considérations préliminaires : cirrhoses et réticuloses.	382
2. Les fibro-réticuloses anictériques : « splénomégalies cirrhogènes », maladie de Banti.	386
3. Les fibro-réticuloses ictériques : maladie de Hanot.	389
4. Les mésenchymoses fibro-pigmentaires.	392
CHAP. X. — Les réticuloses accumulatives. A : Réticuloses lipoïdiques.	397
1. Caractères généraux	398
2. Classification. Etude des différents types.	403
3. Les cas intermédiaires et atypiques.	410
4. Physiopathologie des lipoïdoses.	413
CHAP. XI. — Les réticuloses accumulatives. B : Réticulose amyloïdique.	425
1. Un cas de réticulose amyloïdique.	426
2. La réticulose amyloïdique dans le cadre des amyloïdoses.	433
3. Rôle des éléments réticulo-histiocytaires dans la genèse de l'amyloïde.	436
CHAP. XII. — Les réticulomes.	447
1. Réticulomes bénins	449
2. Réticulomes malins	451

3. Les prétendues formes de transition entre réticuloses et réticulomes (le problème des réticulomatoses).....	455
APPENDICE : Les hyperplasies essentielles du système mastocytaire (mastocytoses et mastocytomes). Le problème de l'urticaire pigmentaire	463

QUATRIÈME PARTIE

<i>Etude synthétique</i>	469
CHAP. I. — Synthèse histophysiologique. Une conception du système réticulo-histiocytaire à l'état normal.....	471
1. Eléments fixes : Rétothéliums.....	472
2. Eléments libres : Histiocytes et monocytes.....	475
3. Physiologie générale du système réticulo-histiocytaire.....	478
4. Rapports avec les tissus hémapoïétiques.....	480
5. Aperçu embryologique.....	483
6. Les grands systèmes intégrateurs.....	484
CHAP. II. — Quelques aspects du système réticulo-histiocytaire en physiologie, pathologie et thérapeutique générales.....	487
1. Rôle en physiologie générale	487
2. Rôle en pathologie.....	491
3. Rôle en thérapeutique.....	497
CHAP. III. — Aperçu sur la biologie comparée du système réticulo-histiocytaire.....	507
1. Le système réticulo-histiocytaire dans la série animale.....	508
2. Quelques aspects particuliers	512
3. Rôle en pathologie comparée.....	514
CHAP. IV. — Etiologie des réticuloses.....	521
1. Facteurs internes (Terrain)	523
2. Facteurs externes.....	526
3. Rôle du virus tuberculeux.....	530
A. Recherche d'une étiologie tuberculeuse.....	531
B. Association de réticulose et de lésions tuberculeuses.....	540
C. Lésions réticulo-histiocytaires dans la tuberculose.....	542
D. Interprétations : Les réticuloses métatuberculeuses.....	550
CHAP. V. — Nosologie des réticulopathies.....	561
1. Place nosologique.....	561
2. Rapports intrinsèques et évolution.....	568
CHAP. VI. — Traitement des réticulopathies.....	579
CONCLUSIONS.....	587
ADDENDA.....	595

TABLE DES FIGURES

Fig. 1.	Rate imprégnée à l'argent, où l'on voit un follicule se développant dans l'adventice d'un vaisseau....	Pl.	1
Fig. 2.	Même pièce. Coupe transversale.....	Pl.	1
Fig. 3.	Mégacaryocytes en thrombopoïèse chez le lapin.	Pl.	2
Fig. 4.	Histiocytes à plaquettes observés en cours d'un syndrome thrombopénique avec histiocytose.....	Pl.	2
Fig. 5.	Le S.R.H. antixénique	Page	93
Fig. 6.	Les régions périvasculaires du tissu nerveux.	Page	104
Fig. 7.	Microgliocyte satellite d'un neurone.....	Pl.	3
Fig. 8.	Microglie en migration autour d'un vaisseau (lapin nouveau-né).	Pl.	3
Fig. 9.	Microglie adulte dans la circonvolution péricalléuse d'un lapin.	Pl.	3
Fig. 10.	Microglie en migration (lapin nouveau-né)....	Pl.	3
Fig. 11.	Mastocytose dans un thymus.....	Pl.	4
Fig. 12.	Eosinophilie locale dans un thymus.....	Pl.	4
Fig. 13.	Centres clairs du type réticulaire.....	Pl.	5
Fig. 14.	Centre clair du type épithélioïde.....	Pl.	5
Fig. 15.	Réticulite leishmanienne; rate	Pl.	6
Fig. 16.	Réticulite leishmanienne; foie	Pl.	6
Fig. 17.	Réticulose histiomonocytaire (cas n° 1) Courbe thermique	Page	250
Fig. 18.	Réticulose histiomonocytaire. Tumeur nasale ulcérée (d'après Bonne et Lodder).....	Pl.	7
Fig. 19.	Réticulose histiomonocytaire. Pneumo-réticulose bulleuse (d'après Marie, Normand, Mallet et Sallet). ..	Pl.	7
Fig. 20.	Réticulose histiomonocytaire. Ulcérations multiples de l'estomac (d'après Bonne et Lodder).	Pl.	7
Fig. 21.	Réticulose histiomonocytaire (cas n° 1). Sang : monocytes d'aspects divers	Pl.	8
Fig. 22.	Réticulose histiomonocytaire (cas n° 1). Splénogramme : histiocytes d'aspects divers.....	Pl.	8
Fig. 23.	Réticulose histiomonocytaire (cas n° 2). Sang.	Pl.	9
Fig. 24.	Réticulose histiomonocytaire. Splénogramme (d'après Cathala et Boulenger).....	Pl.	9
Fig. 25.	Réticulose histiomonocytaire. Eléments hyperplasiés et hypertrophiés	Pl.	10

Fig. 26.	Réticulose histiomonocytaire, type Borrisowa. Ulcération cutanée (d'après Sézary).....	Pl.	10
Fig. 27.	Réticulose histiomonocytaire (cas n° 3). Ganglion. Hyperplasie strictement réticulaire.....	Pl.	11
Fig. 28.	Réticulose histiomonocytaire (cas n° 3). Ganglion. Plaque pseudo-sarcomateuse	Pl.	11
Fig. 29.	Réticulose histiomonocytaire de type probablement lipoiidique. Cellules géantes à tous les stades....	Pl.	11
Fig. 30.	Réticulose histiomonocytaire (cas n° 5). Ganglion.	Pl.	12
Fig. 31.	Réticulose histiomonocytaire (cas n° 5). Foyer d'hy-pertrophie réticulaire	Pl.	12
Fig. 32.	Réticulose histiomonocytaire (cas n° 5). Plasmode.	Pl.	12
Fig. 33.	Mégacaryocytose expérimentale sans thrombopoïèse. Rate.	Pl.	13
Fig. 34.	Mégacaryocytose expérimentale sans thrombopoïèse. Foie.....	Pl.	13
Fig. 35.	Maladie de Chauffard-Still (cas n° 2). Lésions atypi-ques des os du carpe.....	Pl.	14
Fig. 36.	Maladie de Chauffard-Still (cas n° 2). Biopsie gan-glionnaire.	Pl.	14
Fig. 37.	Maladie de Banti. Ganglion.....	Pl.	15
Fig. 38.	Maladie de Banti. Rate	Pl.	15
Fig. 39.	Maladie de Gaucher. Rate. Vue d'ensemble.....	Pl.	16
Fig. 40.	Maladie de Gaucher. Rate. Détail des cellules..	Pl.	16
Fig. 41.	Réticulose amyloïdique. Ganglion mésentérique.	Pl.	17
Fig. 42.	Réticulose amyloïdique. Ganglion mésentérique.	Pl.	17
Fig. 43.	Réticulose amyloïdique. Détails d'un capillaire.	Pl.	17
Fig. 44.	Représentation schématique des divers rétothéliums.	Pl.	18
Fig. 45.	Systématisation générale des divers rétothéliums.	Pl.	18
Fig. 46.	Globidium navillei dans la muqueuse intestinale d'une couleuvre	Pl.	19
Fig. 47.	Selysina perforans, stade schizogonique dans une cellule géante	Pl.	19
Fig. 48.	Réaction réticulo-histiocytaire dans un ganglion tu-berculeux.	Pl.	20
Fig. 49.	Hyperplasie réticulo-histiocytaire dans un ganglion de cobaye inoculé avec des BK morts.....	Pl.	20
Fig. 50.	Lésions simulant les lésions sarcôidiques, obtenues par injection de phosphatides du BK (d'après Sabin, Doan et Forkner)	Pl.	20

En ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la thèse ayant pour
titre :

*Un nouvel aspect de la médecine
tissulaire ; Les réticulopathies
et le système réticulo-histiocytaire*

par Pierre CAZAL

Je pense que la Faculté peut
en permettre l'impression.

Montpellier, le 29 Avril 1942.

Le Professeur,
P. PAGÈS.

Vu :

Montpellier, le 29 Avril 1942.

Le Doyen,
G. GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer,
Montpellier, le 29 Avril 1942.

Le Recteur,
J SARRAILH.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions
émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être
considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur
donner ni approbation ni improbation.

SERMENT

En présence de mes Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me sont confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

IMPRIMERIE
BOSC FRÈRES. M. & L. RIOU
42, QUAI GAILLETON. 42
LYON

